

# 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 27, número 4, noviembre 2024**



*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 Vacca, Colombia  
Susana Vázquez, Perú  
Emma Verástegui, México  
Claude Verges, Panamá

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes ([nhomedes@hotmail.com](mailto:nhomedes@hotmail.com)). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14098517>

## Índice

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)

---

### Novedades sobre la Covid

---

<b>Efectos adversos cardiovasculares de las terapias antivirales para covid-19: evidencia y mecanismos plausibles</b> Chen E, Xi L.	1
<b>Pronóstico a largo plazo de los pacientes con miocarditis atribuida a las vacunas covid-19 de ARNm, a la infección por SARS-CoV-2 o a etiologías convencionales</b> Semenzato L, Le Vu S, Botton J, et al	1
<b>Interacciones fármaco-fármaco y tolerabilidad clínica de la colchicina entre pacientes con covid-19: un análisis secundario del ensayo clínico aleatorizado COLCORONA</b> Alfehaid LS, Farah S, Omer A, et al.	2
<b>El plan de compensación por efectos de la vacuna contra la covid de Australia está a punto de cerrar. Esto es lo que ha pagado</b> Aleisha Orr	3
<b>Se insta al primer ministro a "suspender de inmediato" las inyecciones de ARNm</b> Maryanne Demasi	5

---

### Solicitudes y Retiros del Mercado

---

<b>Ácido obetecólico. La EMA pide retirar el ácido obetecólico para colangitis biliar primaria</b> Diario Medico	6
<b>Bupropión + naltrexona (Mysimba) para la pérdida de peso: ¿se retirará del mercado en la Unión Europea?</b> Prescrire International 2024; 33 (162): 121	8
<b>Fenilbutirato de sodio y ursodoxicoltaurina. Información importante sobre la seguridad y eficacia de Albriozia): retirada del mercado y sigue siendo de acceso restringido</b> Health Canada, 2024-06-07	8
<b>Fentanilo. La FDA dice que los fabricantes de medicamentos dejarán de producir 'paletas' de fentanilo</b> Robin Foster	10
<b>Retiro de los productos con tianeptina del mercado estadounidense: se requiere que la FDA adopte medidas más contundentes</b> Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2024	10
<b>Voxelotor. Pfizer retira Oxbryta del mercado mundial</b> Salud y Fármacos	12
<b>Proteína S - Saldaña H-10</b> INVIMA, alerta sanitaria 270, 22 de agosto de 2024	13
<b>La FDA advierte a los consumidores de que no compren ni utilicen productos Umary y Amazy, ya que pueden ser perjudiciales para su salud</b> FDA, 5 de septiembre de 2024	15
<b>Retirados 5 productos quemagrasas ilegales por sus efectos secundarios peligrosos</b> Agencia Efe	16
<b>La AEMPS retira el producto 'Max Ero PLus' por tener sildenafil, no etiquetado</b> Diario Médico	16

---

### Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

---

<b>Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia</b> AEMPS, 2 de octubre de 2024	17
--	----

<b>Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia</b> AEMPS, 5 de agosto de 2024	20
<b>No se incluyen advertencias sobre la disfunción sexual "persistente" en el etiquetado/ficha técnica de antidepresivos de uso frecuente: Public Citizen demanda a la FDA por no actuar</b> Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2024	21
<b>Ácidos grasos poliinsaturados omega 3: los resúmenes de características del producto (RCP) minimizan el riesgo de fibrilación auricular dependiente de la dosis</b> Prescrire International 2024; 33 (262): 211	23
<b>Fexolinetant. La FDA agrega una advertencia sobre la rara aparición de lesiones hepáticas graves con el uso de Veozah (fezolinetant) para los sofocos debidos a la menopausia</b> FDA, 12 de septiembre de 2024	24
<b>La FDA emite una advertencia sobre una lesión hepática rara, pero grave, provocada por el uso de fezolinetant (Veozah) para los sofocos debidos a la menopausia</b> Worst Pills, Best Pills. 16 de septiembre de 2024	25
<b>Resumen de la revisión de seguridad: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina)</b> Helath Canada	26

---

### Reacciones Adversas

---

<b>Lesión hepática inducida por fármacos en América Latina: experiencia de 10 años de la Red Latinoamericana de DILI (LATINDILI)</b> Bessone, Fernando et al.	27
<b>Hepatotoxicidad inducida por fármacos, suplementos herbales y dietéticos en Latinoamérica</b> Roxana Tabakman	28
<b>Nueva evidencia de que los medicamentos para el TDAH aumentan el riesgo cardiovascular</b> Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2024	30
<b>Antibióticos orales y riesgo de reacciones adversas cutáneas graves a medicamentos</b> Lee EY, Gomes T, Drucker AM, et al.	32
<b>Reacciones adversas de tipo cutáneo inducidas por antidiabéticos orales: revisión de la literatura y casos clínicos</b> Kowalska J, Wrześniok D.	33
<b>La violencia debida al consumo de antidepresivos vuelve a ser ignorada por los psiquiatras</b> Peter C. Gøtzsche	33
<b>Caftores: depresión, ansiedad, suicidio</b> Prescrire International 2024; 33 (162): 218	35
<b>Ceftriaxona por vía subcutánea: necrosis cutánea grave</b> Prescrire International 2024; 33 (261): 190	35
<b>Exposición a corticoesteroides en el útero: aumento del riesgo de infecciones graves durante el primer año de vida</b> Prescrire International 2024; 33 (262): 215	36
<b>Corticoesteroides inhalados para el EPOC: infecciones pulmonares</b> Prescrire International 2024; 33 (261): 192	37
<b>Inflamación intraocular estéril asociada con faricimab</b> Cozzi M, Ziegler A, Fasler K, Muth DR, Blaser F, Zweifel SA	38
<b>Se ha vinculado el kratom líquido negro de OPMS a una muerte</b> Kimberly Drake	39
<b>Metamizol y riesgo de agranulocitosis: conclusiones de la evaluación europea</b> AEMPS, 6 de septiembre de 2024	40

<b>Pregabalina. El aumento de muertes relacionadas con el uso indebido de pregabalina detona una revisión</b>	41
Scott Hesketh, Ian Shoemsmith	
<b>Los 10 signos y síntomas principales de los eventos adversos causados por psicotrópicos que se deben monitorear en los residentes en centros de atención a largo plazo.</b>	42
McInerney BE, Cross AJ, Alderman CP et al,	

---

## Interacciones

---

<b>Interacciones importantes del anticoagulante apixabán (Eliquis) con otros medicamentos</b>	43
Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2024	
<b>Tromboembolia venosa con uso de anticoncepción hormonal y antiinflamatorios no esteroideos: estudio de cohorte a nivel nacional</b>	45
Meaidi A, Mascolo A, Sessa M, Toft-Petersen A P, Skals R, Gerds T A et al.	
<b>Warfarina: tenga cuidado con el riesgo de interacciones farmacológicas con tramadol</b>	46
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 20 de junio de 2024	
<b>Prevalencia de interacciones entre los antirretrovirales y otros medicamentos que utilizan mujeres que viven con VIH, y su asociación con el cambio de medicamentos contra el VIH y la adherencia al tratamiento por parte de la paciente</b>	47
Heydari M, Foroozanfar Z, Bazmi S. et al.	
<b>Abordar las lagunas en el conocimiento sobre las interacciones entre fármacos en el momento de su aprobación: un análisis de los requisitos y compromisos que impulsó la FDA posteriores a la comercialización entre 2009 y 2023</b>	47
Ridge S, Yang X, Madabushi R. and Ramamoorthy, A.	

---

## Precauciones

---

<b>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios advierte que uso indiscriminado de Barmicil y genéricos pone en riesgo la salud de la población, especialmente en niñas y niños</b>	48
Cofepris, Comunicado de prensa 72/ 2023, 05 de julio de 2023	
<b>Medicamentos anticonvulsivos y eventos cardiovasculares en personas mayores con epilepsia</b>	49
Li J, Shlobin NA, Thijs RD, et al.	
<b>Riesgo de aparición de psicosis y manía tras recibir prescripciones de anfetaminas</b>	49
Moran LV, Skinner JP, Shinn AK, Nielsen K, Rao V, Taylor ST, Cohen TR, Erkol C, Merchant J, Mujica CA, Perlis RH, Ongur D.	
<b>Consumo de cannabis y cáncer de cabeza y cuello</b>	50
Gallagher TJ, Chung RS, Lin ME, Kim I, Kokot NC.	
<b>Preocupación por los CAR-T en pacientes con enfermedades autoinmunes</b>	51
Salud y Fármacos	
<b>Análisis de desproporcionalidad a partir de datos de la Organización Mundial de la Salud sobre semaglutida, liraglutida y suicidio.</b>	51
Schoretsantis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, Gastaldon C.	
<b>Tratamiento con hidroclorotiazida y riesgo de cáncer de piel no melanoma: revisión de la literatura</b>	52
Juliana Mathias Bertonha et al.	
<b>Lecanemab y el sangrado cerebral en pacientes con síndrome de Down</b>	52
Salud y Fármacos	
<b>Antídotos contra la sobredosis de opiáceos que se deben evitar: Dosis elevadas de naloxona y aerosoles nasales de nalmefeno</b>	53
Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2024	

---

## Otros Temas de Farmacovigilancia

---

<b>Monitoreo y manejo de eventos adversos durante la administración masiva de medicamentos</b> OPS, 2024	55
<b>Glosario acumulativo de CIOMS con énfasis en la farmacovigilancia: edición del 75° aniversario</b> CIOMS, 2024	55
<b>La EMA actualiza las guías sobre buenas prácticas de farmacovigilancia</b> Nick Paul Taylor	56
<b>Detección de Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes hospitalizados: un enfoque de análisis de redes</b> Lima SIVC, Saldanha V, Araújo I B de, Souza A T B de, Silbiger V N, Santos I C C dos... Martins RR.	57
<b>Conocimientos y experiencias de los consumidores sobre la notificación de reacciones adversas a medicamentos en Australia: una encuesta nacional</b> Dedefo MG, Lim R, Kassie GM et al.	57
<b>Monitoreo de la seguridad de las vacunas</b> Salud y Fármacos	57
<b>Borrador de nueva Guía de la FDA sobre modelos lógicos para REMS</b> Salud y Fármacos	59

---

## Novedades sobre la Covid

### Efectos adversos cardiovasculares de las terapias antivirales para covid-19: evidencia y mecanismos plausibles

(Cardiovascular adverse effects of antiviral therapies for COVID-19: Evidence and plausible mechanisms)

Chen E, Xi L.

Acta Pharmacol Sin (2024). <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01382-w>

<https://www.nature.com/articles/s41401-024-01382-w> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** antivirales, pandemia, efectos colaterales de antivirales, covid-19, tratamiento covid-19

#### Resumen

Los tratamientos antivirales han contribuido de manera importante a mitigar los síntomas y los resultados clínicos de la enfermedad por coronavirus de 2019 (covid-19), en la que un patógeno viral de ARN monocatenario, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), causa lesiones multiorgánicas.

Se prescribieron ampliamente varios antivirales para tratar la covid-19, ya sea a través de la autorización de uso de emergencia (EUA) por parte de las agencias reguladoras gubernamentales (es decir, remdesivir, paxlovid, molnupiravir y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el SARS-CoV-2: tixagevimab y cilgavimab), así como el reposicionamiento de los medicamentos antivirales o antipalúdicos existentes (por ejemplo, hidroxiclороquina, cloroquina) e ivermectina.

A pesar de su eficacia para mejorar los síntomas de la covid-19, también se informaron algunos efectos adversos de los antivirales durante la pandemia de covid-19. Nuestra revisión actual tuvo como objetivo recopilar y extrapolar la información publicada recientemente sobre los efectos adversos cardiovasculares causados por cada uno de los antivirales. También proporcionamos una discusión más detallada sobre los posibles mecanismos celulares subyacentes a los efectos adversos cardiovasculares de los medicamentos antivirales seleccionados, que deben considerarse cuidadosamente al evaluar los factores de riesgo en el manejo de pacientes con covid-19 u otras enfermedades infecciosas similares.

Se puede prever que el futuro desarrollo de medicamentos antivirales asistido por la plataforma de inteligencia artificial más actualizada pueda mejorar la exactitud para predecir la estructura de las biomoléculas de los antivirales y, por lo tanto, mitigar sus eventos adversos de tipo cardiovascular.

### Pronóstico a largo plazo de los pacientes con miocarditis atribuida a las vacunas covid-19 de ARNm, a la infección por SARS-CoV-2 o a etiologías convencionales.

(Long-Term Prognosis of Patients with Myocarditis Attributed to COVID-19 mRNA Vaccination, SARS-CoV-2 Infection, or Conventional Etiologies)

Semenzato L, Le Vu S, Botton J, et al

JAMA 2024;332(16):1367–1377. doi:10.1001/jama.2024.16380

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** vacunas ARNm, vacunas covid, efectos adversos vacunas ARNm, miocarditis tras recibir vacuna

#### Puntos clave

**Pregunta:** ¿Cuál es el pronóstico a largo plazo de la miocarditis tras recibir la vacuna contra la covid-19 de ARNm? ¿Los resultados clínicos y el tratamiento médico son diferentes al de la miocarditis de otros orígenes?

**Hallazgo:** En este estudio de cohorte nacional realizado en Francia, que incluyó a 4.635 pacientes hospitalizados por miocarditis durante los primeros 1,5 años después de la vacunación contra la covid-19, las 558 personas con miocarditis posvacunación sufrieron eventos cardiovasculares menos graves que aquellos con miocarditis de otros orígenes a los 18 meses de seguimiento. Sin embargo, los pacientes afectados, principalmente hombres jóvenes sanos, pueden requerir tratamiento médico hasta varios meses después del alta hospitalaria.

**Significado:** Estos elementos deben tenerse en cuenta al hacer recomendaciones, tanto ahora como en el futuro, sobre la vacuna de ARNm.

#### Resumen

**Importancia:** Aunque los pacientes que desarrollan miocarditis después de recibir la vacuna contra la covid-19 con ARNm parecen tener un buen pronóstico cuando se acerca su alta hospitalaria, su pronóstico y tratamiento a largo plazo siguen siendo desconocidos.

**Objetivo:** Estudiar las complicaciones cardiovasculares de la miocarditis después de recibir la vacuna covid-19 con ARNm y otros tipos de miocarditis durante un periodo de seguimiento de 18 meses, así como el manejo de la enfermedad, a partir de un análisis de la frecuencia de procedimientos médicos y de las prescripciones de medicamentos.

**Diseño, entorno y participantes:** En este estudio de cohorte basado en el Sistema Nacional de Datos de Salud de Francia, se identificó a todas las personas de 12 a 49 años hospitalizadas por miocarditis en Francia entre el 27 de diciembre de 2020 y el 30 de junio de 2022.

**Exposición:** Las personas se clasificaron en grupos: con miocarditis posvacunación (dentro de los 7 días posteriores a haber recibido la vacuna covid-19 de ARNm), miocarditis posCOVID-19 (dentro de los 30 días posteriores a la infección por SARS-CoV-2) o miocarditis convencional.

**Resultados y mediciones principales:** La frecuencia de eventos clínicos (reingreso hospitalario por miopericarditis, otros eventos cardiovasculares, muerte por cualquier causa y un resultado compuesto de estos eventos) durante los 18 meses posteriores al ingreso hospitalario se analizaron utilizando modelos de Cox ponderados para estandarizar las comparaciones con el grupo de miocarditis convencional. Además, el manejo médico después del alta hospitalaria se evaluó longitudinalmente utilizando modelos de ecuaciones de estimación generalizada.

**Hallazgos:** En total, 4.635 personas fueron hospitalizadas por miocarditis: 558 con miocarditis posvacuna, 298 con miocarditis pos-covid-19 y 3.779 con miocarditis convencional. Los pacientes con miocarditis posvacunal eran más jóvenes que aquellos con miocarditis pos-covid-19 y convencional (edad media [DE] de 25,9 [8,6], 31,0 [10,9] y 28,3 [9,4] años, respectivamente) y eran con mayor frecuencia hombres (84 %, 67 % y 79 %). Los pacientes con miocarditis posvacunal tuvieron una incidencia estandarizada más baja del resultado clínico

compuesto que aquellos con miocarditis convencional (32/558 frente a 497/3.779 eventos; razón de riesgo ponderada, 0,55 [IC del 95 %, 0,36-0,86]), mientras que los individuos con miocarditis pos-COVID-19 tuvieron resultados similares (36/298 eventos; razón de riesgo ponderada, 1,04 [IC del 95 %, 0,70-1,52]). La frecuencia estandarizada de procedimientos médicos y medicamentos prescritos en pacientes con miocarditis posvacunación o miocarditis pos-COVID-19 siguió una tendencia similar a la de los pacientes con miocarditis convencional en los 18 meses posteriores al alta hospitalaria.

**Conclusiones y relevancia:** A los 18 meses, los pacientes con miocarditis posvacunación covid-19 con ARNm, a diferencia de aquellos con miocarditis pos-COVID-19, muestran una menor frecuencia de complicaciones cardiovasculares que aquellos con miocarditis convencional. Sin embargo, los pacientes afectados, principalmente hombres jóvenes sanos, pueden requerir tratamiento médico hasta varios meses después del alta hospitalaria.

### Interacciones fármaco-fármaco y tolerabilidad clínica de la colchicina entre pacientes con covid-19: un análisis secundario del ensayo clínico aleatorizado COLCORONA. (*Drug-Drug Interactions and the Clinical Tolerability of Colchicine Among Patients With COVID-19: A Secondary Analysis of the COLCORONA Randomized Clinical Trial*).

Alfehaid LS, Farah S, Omer A, et al.

*JAMA Netw Open.* 2024;7(9):e2431309. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.31309

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2823301>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags:** colchicina para covid, interacciones de la colchicina, COLCORONA, pandemia, covid 19

#### Puntos clave

**Pregunta:** ¿Las interacciones farmacológicas están asociadas con la seguridad y eficacia clínica de la colchicina en personas con covid-19?

**Hallazgos:** En este análisis secundario del ensayo COLCORONA que incluyó a 4.432 pacientes, las interacciones con estatinas y bloqueadores de los canales de calcio no modificaron la asociación entre la aleatorización a colchicina vs placebo y el riesgo de cualquier punto final de seguridad. Los hallazgos fueron similares para los puntos finales de eficacia.

**Significado:** Los hallazgos de este estudio sugieren que los cambios asociados con la interacción farmacológica en la farmacocinética de la colchicina no se traducen en cambios clínicamente significativos en su perfil de seguridad y eficacia.

#### Resumen

**Importancia:** La colchicina tiene muchas interacciones farmacológicas con medicamentos comúnmente recetados. Solo los estudios farmacocinéticos han proporcionado datos sobre las interacciones farmacológicas de la colchicina.

**Objetivo:** Evaluar la tolerabilidad clínica de la colchicina según la presencia o ausencia de una interacción farmacológica.

**Diseño, entorno y participantes:** Se realizó un análisis secundario del ensayo COLCORONA. El ensayo COLCORONA fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en Brasil, Canadá, Grecia, Sudáfrica, España y los EE.

UU. entre el 23 de marzo de 2020 y el 20 de enero de 2021. El ensayo COLCORONA incluyó pacientes ambulatorios con COVID-19 con al menos 1 característica de alto riesgo y comparó los efectos de la colchicina (0,5 mg dos veces al día durante 3 días, luego 0,5 mg diarios a partir de entonces) con placebo durante 27 días. El análisis de datos se realizó del 24 de febrero de 2023 al 20 de junio de 2024.

**Exposición:** En este análisis secundario, se identificaron los medicamentos de referencia que tuvieron interacciones con la colchicina utilizando una clasificación de expertos publicada previamente.

**Resultados y mediciones principales:** El resultado primario de este análisis fue el compuesto de eventos adversos gastrointestinales graves y no graves relacionados con el tratamiento y no relacionados con el tratamiento. Los resultados secundarios fueron otros eventos adversos y el compuesto de muerte o ingreso hospitalario debido a la infección por COVID-19. Se evaluaron modelos de regresión logística ajustados por edad, sexo, tasa de filtración glomerular estimada, diabetes, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio para determinar la modificación del efecto de la asociación entre el grupo de aleatorización y los resultados de interés según el estado de interacción fármaco-fármaco.

**Hallazgos:** La cohorte incluyó 2205 participantes en el grupo de colchicina y 2227 en el grupo de placebo (edad media, 54 [RIC, 47-61] años; 2389 [54%] mujeres). Las interacciones fármaco-fármaco más frecuentes de la colchicina fueron rosuvastatina (12%) y atorvastatina (10%). En modelos totalmente ajustados, las probabilidades de cualquier evento adverso gastrointestinal fueron 1,80 (IC del 95 %, 1,51-2,15) veces mayores en el grupo

de colchicina que en el grupo de placebo entre las personas sin una interacción fármaco-fármaco y 1,68 (IC del 95 %, 1,24-2,26) veces mayores en el grupo de colchicina que en el grupo de placebo entre las personas con una interacción fármaco-fármaco (P = 0,69 para la interacción). El estado de interacción fármaco-fármaco no modificó significativamente el efecto de la colchicina sobre el compuesto de hospitalización o muerte por COVID-19 (odds ratio, 0,91; IC del 95 %, 0,59-1,40 para la interacción

fármaco-fármaco y 0,84; IC del 95 %, 0,60-1,19 para ninguna interacción fármaco-fármaco; P = 0,80 para la interacción).

**Conclusiones y relevancia:** En este análisis secundario del ensayo COLCORONA, las interacciones fármaco-fármaco de clase 3 o 4 del sistema de clasificación operativa no parecieron aumentar significativamente el riesgo de efectos adversos relacionados con la colchicina.

## El plan de compensación por efectos de la vacuna contra la covid de Australia está a punto de cerrar. Esto es lo que ha pagado

*(Australia's COVID vaccine compensation scheme is closing. Here's how much it has paid out)*

Aleisha Orr

SBS News, 22 de septiembre de 2024

<https://www.sbs.com.au/news/article/australias-covid-vaccine-compensation-scheme-is-closing-heres-how-much-it-has-paid-out/vmsag6lb7>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags: mandato de vacunas, compensar por efectos adversos de vacunas, covid-19, vacunas de ARNm, indemnización por vacunas, programs para indemnizar a afectados por vacunas**

### Puntos clave

- El plan de reclamaciones por efectos adversos de las vacunas covid-19 de Australia cerrará el 30 de septiembre.
- Se han pagado más de US\$32 millones en compensaciones.
- El plan se creó para proporcionar una vía de compensación para quienes sufrieron efectos adversos relacionados con las vacunas.

El gobierno australiano ha pagado más de US\$32 millones en compensaciones a personas que tuvieron reacciones adversas a las vacunas covid-19.

El plan de reclamaciones por las vacunas covid-19 del gobierno federal, creado en los meses posteriores al inicio de la administración de las vacunas en Australia, dejará de aceptar nuevas reclamaciones a finales de mes.

Un portavoz del Departamento de Salud federal confirmó la cifra total de pagos que se habían hecho hasta el 20 de septiembre a SBS News.

El plan se creó para proporcionar una vía de compensación a quienes sufrieron lesiones y pérdida de ingresos debido a la vacunación.

### Administración de la vacuna en Australia

Las vacunas contra la covid-19 comenzaron a distribuirse en Australia en febrero de 2021.

Cuando se detectó por primera vez la covid-19 en poblaciones humanas hacia fines de 2019, era un virus nuevo sin una vacuna existente.

Lo que algunos describieron como un despliegue lento de las vacunas en Australia se atribuyó a la preocupación por los efectos adversos, incluyendo una coagulación sanguínea rara, que un sufrió un pequeño grupo de personas que habían recibido la vacuna de la compañía farmacéutica AstraZeneca.

Las estimaciones del gobierno sugieren que el fenómeno, el síndrome de trombosis con trombocitopenia, afectó a aproximadamente dos de cada 100.000 personas de 60 años o más, y a alrededor de dos a tres de cada 100.000 personas menores de 60 años.

Las autoridades sanitarias reconocieron que las vacunas contra la covid-19, como todas las demás, tenían posibles efectos colaterales raros pero graves [1], pero instaron a los australianos a vacunarse para proteger a las personas vulnerables de contagiarse con la enfermedad en la comunidad.

Cuando se abrió el proceso de presentación de solicitudes en septiembre de 2021, el entonces ministro de salud Greg Hunt dijo: "Los efectos secundarios graves y potencialmente mortales son muy raros, pero es importante que proporcionemos un plan de seguridad para apoyar a los afectados" [2].

En ese momento, había más de 19.000 casos activos registrados de covid-19 en Australia, los viajes internacionales todavía estaban restringidos y Melbourne estaba en su sexto confinamiento.

Quienes trabajaban en ciertos campos estaban obligados a inmunizarse contra el virus para poder seguir realizando sus funciones [3].

Se han administrado más de 71 millones de dosis de vacunas contra la covid-19 en Australia.

### Reacciones adversas

El programa está abierto a quienes hayan sufrido efectos adversos reconocidos tras la administración de alguna de las cuatro vacunas contra la covid-19 que fueron aprobadas para su uso en Australia.

Entre los posibles efectos adversos reconocidos se encuentran los problemas cardíacos como miocarditis y pericarditis; ciertos tipos de coágulos sanguíneos; eritema multiforme, que es un trastorno cutáneo grave; mielitis transversa, que produce una inflamación de la médula espinal; síndrome de extravasación capilar, que afecta la composición de la sangre, y un síndrome autoinmune, el síndrome de Guillain-Barré.

También están cubiertas las lesiones físicas "de moderadas a significativas" sufridas por la utilización de la aguja

### **¿Quién puede reclamar una indemnización por la vacuna contra la covid-19?**

Pueden presentar una reclamación todas las personas que recibieron la vacuna contra la covid-19 en Australia, o las vacunadas en el extranjero a través de la Red de Ultramar del gobierno australiano, en cualquier momento a partir del inicio de la distribución de la vacuna en febrero de 2021, y que sufrieron "daños moderados a significativos por la vacuna o su proceso de administración".

Para poder optar a una indemnización, las personas deben demostrar que su reacción adversa les costó al menos 1.000 dólares australianos en gastos de bolsillo o pérdida de ingresos.

Los familiares también pueden presentar una reclamación por las personas que hayan muerto tras haber sido vacunadas en Australia y que hubieran sufrido una de las afecciones clínicas reconocidas.

Las solicitudes deben incluir evidencia que proporcionen los médicos tratantes.

Según Services Australia, la indemnización se determina en función de las circunstancias de las personas, que pueden incluir una cantidad por pérdida de ingresos, servicios, gastos de bolsillo, y dolor y sufrimiento.

El gobierno no estableció un límite al importe total de la indemnización que se puede pagar a una persona.

El gobierno había señalado que parte del objetivo del plan era reducir el riesgo de que se presentaran acciones legales contra los profesionales sanitarios implicados en el programa de vacunación contra la covid-19.

El gobierno ha dicho que, si bien el plan no impide que alguien emprenda acciones a través de los tribunales, fue "diseñado como una alternativa más sencilla a los procedimientos judiciales".

### **Demanda colectiva por covid**

A pesar de que le diagnosticaron pericarditis después de recibir sus dos primeras dosis de la vacuna covid de Pfizer, Michelle Grace Hunder, residente en Melbourne, decidió no reclamar a través del plan del gobierno y, en su lugar, se unió a una demanda colectiva contra el gobierno federal.

Hunder dijo a SBS News que muchas de las personas de sus grupos de apoyo habían presentado reclamos que habían sido rechazados y, como no había estado hospitalizada, que era uno de

los criterios de elegibilidad que se tienen en cuenta, optó por no hacerlo.

Añadió: "Mucha gente estaba comunicando lo difícil que era lograr que los médicos utilizaran el lenguaje correcto al llenar los formularios".

Según Hunder los profesionales de la salud con los que había interactuado se mostraban cautelosos a la hora de vincular la vacuna con problemas de salud, y especialmente al ponerlo por escrito, pero finalmente, un cardiólogo documentó que su condición "es lo que está en línea con lo que estamos viendo con la pericarditis inducida por la vacuna".

Hunder también explicó que las reclamaciones que la mayoría de sus colegas que habían presentado habían sido "rechazadas" después de pasar por un proceso que "fue muy laborioso, muy estresante y muy re-traumatizante".

NR Barbi Solicitor está al frente de la demanda colectiva en la que Hunder está involucrada.

La firma ha dicho que alrededor de 1.800 australianos habían expresado interés en unirse al proceso y el asunto se presentará en el Tribunal Federal en Sydney en una audiencia interlocutoria en diciembre.

### **El plan cerrará pronto**

Un portavoz del Departamento de Salud dijo a SBS News que cualquier reclamo presentado antes de la fecha de cierre del 30 de septiembre "seguirá siendo evaluado de acuerdo con la política del plan".

El departamento no proporcionó detalles sobre la naturaleza de la mayoría de los reclamos presentados hasta el momento, el número de reclamos presentados o cuántos habían sido aprobados para recibir compensación.

### **Referencias**

1. Kristine Macartney, Allen Cheng, Christopher Blyth, Julie Leask. How common are severe side effects from COVID vaccines? And how are they detected? SBS news, 23 de diciembre de 2022 <https://www.sbs.com.au/news/article/how-common-are-severe-side-effects-from-covid-vaccines-and-how-are-they-detected/25dfyexqc>
2. AAP. COVID-19 vaccine no-fault compensation scheme to begin from September 6. SBS News, 28 de agosto de 2021. <https://www.sbs.com.au/news/article/covid-19-vaccine-no-fault-compensation-scheme-to-begin-from-september-6/6w00on8ix>
3. Katie Attwell, Jessica Kaufman. A COVID vaccine mandate could be dumped. That doesn't mean it was a bad idea. SBS News, 29 de marzo de 2024. <https://www.sbs.com.au/news/article/a-covid-vaccine-mandate-could-be-dumped-that-doesnt-mean-it-was-a-bad-idea/71600xdsp>

## Se insta al primer ministro a "suspender de inmediato" las inyecciones de ARNm

(Prime Minister urged to 'immediately suspend' mRNA injections)

Maryanne Demasi

Maryanne Demasi, 7 de octubre de 2024

<https://blog.maryannedemasi.com/p/prime-minister-urged-to-immediately>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags: seguridad vacunas ARNm, residuos de ADN en vacunas, vacunas covid de Moderna, suspender vacunas covid, contaminación de vacunas**

El primer ministro australiano ¿priorizará la seguridad de las personas al acuerdo multimillonario de su gobierno con Moderna?

Se insta al primer ministro Anthony Albanese a “suspender inmediatamente el uso de los productos Pfizer y Moderna contra la covid-19” debido a que hay evidencia de que las vacunas están contaminadas con ADN sintético [1].

Russell Broadbent, miembro de Monash, junto con 52 médicos, abogados, académicos y políticos, dicen que el primer ministro debe utilizar una “estrategia de precaución” y realizar más pruebas de seguridad.

Esto se produce después de que un análisis descubriera que los niveles de contaminación de los viales australianos con ADN sintético excedían con creces los límites reglamentarios aceptables y se confirmaran hallazgos previos de grupos independientes en EE UU [2], Canadá [3] y Alemania [4].

Un resumen científico adjunto afirmaba: “El exceso de ADN sintético extraño encapsulado en nanopartículas lipídicas puede integrarse en las células humanas, lo que podría provocar inestabilidad genómica, cánceres, alteración del sistema inmunitario y efectos hereditarios adversos”.

### Integración de ADN

En febrero de 2024, Kevin McKernan y sus colegas demostraron que era posible que los fragmentos de ADN de la vacuna de Pfizer se integraran en el genoma de las células de cáncer de ovario cultivadas en el laboratorio [5].

Y un estudio publicado en la revista Nature Scientific Reports descubrió que cuando se mezclan las células con una solución de transfección que contiene fragmentos lineales de ADN alrededor del 7% de ellas han integrado el ADN en cuestión de horas [6].

Actualmente, se están realizando estudios para ver si la integración del ADN ocurre en los genomas de las personas que han sido vacunadas con las vacunas contra la covid-19 de Pfizer o Moderna [7].

La FDA de EE UU es consciente de los riesgos del ADN residual en las vacunas. Su propia guía para la industria reconoce el potencial "oncogénico" [8].

Afirma: "Existen varios mecanismos por los cuales el ADN residual podría ser oncogénico, incluyendo la integración y expresión de oncogenes codificados o la mutagénesis insercional después de la integración del ADN".

Pero hasta ahora, las solicitudes de que se realicen más pruebas de seguridad han caído en saco roto.

En enero de este año, el director general de sanidad de Florida, Joseph Ladapo, fue el primer funcionario de salud pública de EE UU en pedir que se detuviera el uso de vacunas de ARNm después de que la FDA no abordara adecuadamente sus preocupaciones sobre la contaminación de los productos con ADN residual [9].

Ladapo exigió a la FDA que le proporcionara pruebas de que la presencia de ADN residual era segura, pero dijo que la agencia no respondió a sus preguntas, lo que interpretó como que "esos estudios no se habían realizado".

Ladapo acusó a la FDA de jugar "de manera irresponsable" con la seguridad de la vacuna contra la covid-19, y dijo que su decisión de no estudiar si los fragmentos de ADN de la vacuna podían integrarse en el genoma de una persona era "intolerable".

### Retrasos de la *Therapeutics Goods Administration* (TGA)

Científicos destacados han hecho múltiples intentos de advertir a los reguladores sobre los riesgos potenciales, pero sin éxito.

Una solicitud de libertad de información (FOI) que describe los protocolos de la TGA para probar el ADN residual en las vacunas lleva la fecha de 17 de octubre de 2023 [10], seis meses después de que McKernan diera la alarma sobre los problemas de contaminación.

La TGA no respondió a la pregunta de si se habían realizado pruebas previamente.

Además, la TGA redactó más del 80% del informe, lo que imposibilita cualquier interpretación de los datos.

Y la información publicada en el informe describía métodos que no se pueden considerar lo suficientemente sensibles como para detectar todo el ADN plasmídico residual en los viales.

### El dilema del Primer Ministro

Esto presenta un gran dilema para el gobierno australiano.

En agosto de 2022, el Primer Ministro Albanese anunció que el gobierno federal había firmado una colaboración de 10 años con Moderna para construir una fábrica de vacunas de ARNm en la Universidad de Monash en Victoria.

El acuerdo significa que Victoria albergará la única instalación de fabricación de ARNm de Moderna en el hemisferio sur y, una vez que esté operativa, podrá producir hasta 100 millones de dosis de vacunas cada año.

Está previsto que la instalación se complete este año.

Albanese estaba orgulloso de su inversión multimillonaria y afirmó: "La pandemia nos ha mostrado la importancia de tener capacidad de fabricación local para nuestra seguridad y nuestra salud. Este importante acuerdo protegerá a los australianos y a la soberanía australiana".

Pero ahora, frente a la evidencia convincente de que la fabricación de vacunas de ARNm da como resultado niveles inaceptablemente altos de contaminación del ADN, ¿pondrá el Primer Ministro la seguridad de su pueblo por encima de las ganancias?

La oficina del Primer Ministro no respondió a las consultas.

## Referencias

- Russell Broadbent MP. Australians Demand Answers.. 25 September, 2024. [https://russellbroadbent.com.au/australiansdemandanswers/?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://russellbroadbent.com.au/australiansdemandanswers/?utm_source=substack&utm_medium=email)
- McKernan K., Helbert, Y., Kane, L. T., & McLaughlin, S. (2023, April 10). Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. <https://doi.org/10.31219/osf.io/b9t7m> OSF Preprints [https://osf.io/preprints/osf/b9t7m?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://osf.io/preprints/osf/b9t7m?utm_source=substack&utm_medium=email)
- Speicher, D. J., Rose, J., Gutsch, L. M., Wiseman, D. M., PhD, & McKernan, K. (2023, October 19). DNA fragments detected in monovalent and bivalent Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada: Exploratory dose response relationship with serious adverse events. <https://doi.org/10.31219/osf.io/mjc97> OSF Preprints [https://osf.io/preprints/osf/mjc97?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://osf.io/preprints/osf/mjc97?utm_source=substack&utm_medium=email)
- König B, Kirchner JO. Methodological Considerations Regarding the Quantification of DNA Impurities in the COVID-19 mRNA Vaccine Comirnaty®. *Methods and Protocols*. 2024; 7(3):41. <https://doi.org/10.3390/mps7030041>
- Anandamide. Vaccine targeted qPCR of Cancer Cell Lines treated with BNT162b2 Putative integration events. *Nepetalactone Newsletter* Feb 25, 2024 [https://anandamide.substack.com/p/vaccine-targeted-qpcr-of-cancer-cell?utm\\_source=profile&utm\\_medium=reader2](https://anandamide.substack.com/p/vaccine-targeted-qpcr-of-cancer-cell?utm_source=profile&utm_medium=reader2)
- Lim, S., Yocum, R.R., Silver, P.A. et al. High spontaneous integration rates of end-modified linear DNAs upon mammalian cell transfection. *Sci Rep* 13, 6835 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33862-0>
- Demasi M. EXCLUSIVE: Buckhaults begins first study on human samples to see if mRNA vaccines cause cancer. *Maryanne Demasi*, 2 de abril de 2024 <https://blog.maryannedemasi.com/p/exclusive-buckhaults-begins-first>
- FDA. Guidance for Industry. Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications. Febrero 2010
- Florida Health. Letter to the FDA and the CDC. December 6, 2023 [https://www.floridahealth.gov/about/documents/12-06-2023-DOH-Letter-to-FDA-RFI-on-COVID-19-Vaccines.pdf?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.floridahealth.gov/about/documents/12-06-2023-DOH-Letter-to-FDA-RFI-on-COVID-19-Vaccines.pdf?utm_medium=email&utm_source=govdelivery)
- Residual DNA Quantitation in Moderna mRNA Vaccines by qPCR. 17 de octubre de 2023 [https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-09/FOI%205286.PDF?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-09/FOI%205286.PDF?utm_source=substack&utm_medium=email)

## Solicitudes y Retiros del Mercado

### Ácido obeticolico. La EMA pide retirar el ácido obeticolico para colangitis biliar primaria

*Diario Medico*, 1 de julio de 2024

<http://www.diariomedico.com/farmacia/industria/ema-pide-retirar-acido-obeticolico-colangitis-biliar-primaria.html>

Los resultados de un estudio postcomercialización revelan falta de eficacia. Una vez la Comisión Europea confirme su dictamen, el fármaco dejará de estar disponible en la UE.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la revocación de la autorización de comercialización de *Ocaliva* (ácido obeticolico, de Advanz Pharma). Este medicamento se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con colangitis biliar primaria, una enfermedad autoinmune que causa la destrucción gradual de los conductos biliares del hígado, lo que puede provocar insuficiencia hepática y aumento del riesgo de cáncer de hígado.

Según informa la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que forma parte del CHMP, en el momento de la autorización condicional de comercialización, *Ocaliva* demostró que reducía los niveles sanguíneos de fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubina en pacientes con colangitis biliar primaria, lo que se entendió como una mejora del estado hepático de los pacientes.

Sin embargo, una de las obligaciones específicas impuestas en el momento de la autorización condicional de este medicamento era confirmar su beneficio en estudios adicionales.

### Falta de Eficacia

En el estudio 747-302, diseñado para confirmar los beneficios clínicos y la seguridad de *Ocaliva* en pacientes que no responden adecuadamente al ácido ursodesoxicólico o que no pueden tomarlo, no se ha observado diferencia en cuanto a la eficacia entre los pacientes tratados con este medicamento y los que recibieron placebo.

El estudio no demostró diferencias entre *Ocaliva* y placebo en la variable primaria compuesta de muerte, trasplante hepático o descompensación hepática en pacientes con colangitis biliar primaria que no responden o son intolerantes al ácido ursodesoxicólico. Por ello, la eficacia de *Ocaliva* en la indicación autorizada no se ha podido confirmar.

Esta recomendación del CHMP tiene lugar tras la revisión de los datos disponibles bajo el procedimiento de arbitraje de acuerdo con el artículo 20 del Reglamento (CE) 726/2004, mediante el cual la Comisión Europea solicitó al CHMP que evaluase la evidencia disponible y tomase una decisión en relación con el balance beneficio/riesgo del medicamento.

Tras revisar la evidencia disponible, el CHMP ha concluido que el beneficio clínico de *Ocaliva* no se ha confirmado. El estudio 747-302 no ha demostrado que fuera más eficaz que el placebo

en cuanto al número de pacientes cuya enfermedad empeoró o que fallecieron, tanto en la población global como en el subgrupo de pacientes con colangitis biliar primaria en fase temprana.

Además de los resultados de este estudio, el CHMP ha revisado otros datos disponibles, incluyendo datos de vida real y de otros estudios de soporte aportados por el laboratorio, así como información presentada por profesionales sanitarios y asociaciones de pacientes.

Los datos de los estudios de soporte y datos de vida real aportados por la compañía no se han considerado suficientes para confirmar los beneficios de *Ocaliva*. Por tanto, el CHMP ha concluido que los beneficios de este medicamento no superan sus riesgos y recomienda la revocación de la autorización de comercialización en la Unión Europea (UE).

### Prescriptores

La AEMPS informa a los prescriptores que no deben iniciarse nuevos tratamientos con *Ocaliva*. Para los pacientes actualmente en tratamiento, deben considerarse las alternativas disponibles.

Una vez esta recomendación se confirme por la Comisión, *Ocaliva* dejará de estar disponible en la UE. Hasta ese momento, el laboratorio podrá seguir suministrado el medicamento a los pacientes que actualmente estuvieran recibiendo.

En su revisión, el CHMP ha consultado a un grupo de expertos en el tratamiento de enfermedades hepáticas y ha tenido 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 miembro de la UE.

La agencia española anuncia que informará de la decisión final de la Comisión Europea y, en su caso, de la fecha efectiva de la retirada de la comercialización de *Ocaliva*.

**Nota de Salud y Fármacos.** Según dijo Diario Médico el 4 de septiembre de 2024 [1], la Comisión Europea ratificó el dictamen de la EMA de cesar la comercialización de 'Ocaliva' en Europa.

Advanz Pharma, señala su disconformidad con esta decisión y anuncia que "está considerando todas las opciones para ayudar a garantizar el acceso continuado a *Ocaliva*", por ejemplo, a través del acceso para uso compasivo o un programa de "pacientes designados" para los pacientes que lo están consumiendo, respetando las leyes y regulaciones locales.

La compañía defiende que "todas las principales sociedades científicas recomiendan *Ocaliva* como una opción de tratamiento de segunda línea en sus guías clínicas". Y que "la comunidad de pacientes, los principales expertos, los médicos y las sociedades científicas de hepatología y gastroenterología han expresado preocupación a la Comisión Europea porque su eliminación dejará a los pacientes sin una opción de tratamiento importante para esta enfermedad hepática rara potencialmente mortal".

Advanz Pharma sostiene que el CHMP "no consideró adecuadamente la totalidad de los datos disponibles que respaldan la eficacia y seguridad del medicamento; en particular,

la gran cantidad de evidencia positiva obtenida a partir de más de siete años de uso en la práctica clínica, que representan más de 47.000 años-paciente de experiencia en el tratamiento".

La empresa afirma que la EMA se basó en gran medida en el ensayo clínico postcomercialización Cobalt, controlado con placebo, diseñado para confirmar los beneficios clínicos y la seguridad del medicamento en pacientes que no responden adecuadamente al ácido ursodesoxicólico o que no pueden tomarlo. En este ensayo no se observaron diferencias en la eficacia entre los pacientes tratados con este medicamento y los que recibieron placebo.

Este estudio, según la compañía, "tenía múltiples limitaciones, incluyendo el hecho de que los pacientes del grupo placebo, como era de esperar, eligieron cambiar a una terapia disponible comercialmente, pero se exigió que se los analizara como pacientes tratados con placebo, según la metodología de intención de tratar".

Al día siguiente, en un nuevo giro, la compañía anunció que había logrado la suspensión temporal de la decisión de la Comisión Europea de revocar la autorización condicional de comercialización en Europa, que se ha producido con efecto inmediato y por orden del Presidente del Tribunal General de la Unión Europea. Esto significa que la autorización condicional de comercialización para *Ocaliva* seguirá en vigor para los pacientes nuevos y existentes hasta nuevo aviso del Tribunal General, manteniendo el acceso al fármaco para los pacientes con esta enfermedad hepática rara en Europa [2].

*Ocaliva* también se enfrenta al escrutinio en EE UU [3]. Alfasigma posee los derechos del fármaco en EE UU, y este fármaco se discutirá el 13 de septiembre en la reunión del comité asesor de la FDA. Apenas un mes antes de recibir la autorización de comercialización de la FDA para tratar la esteatohepatitis no alcohólica, la agencia comenzó a evaluar el fármaco en busca de un posible riesgo de trastorno hepático en pacientes con colangitis biliar primaria.

Alfasigma adquirió el fármaco al comprar Intercept Pharmaceuticals por US\$800 millones el año pasado. La FDA emitió una aprobación acelerada en 2016, pero desde entonces las ventas de este producto han enfrentado obstáculos. En 2018 se añadió una advertencia de recuadro negro después de que se dosificara incorrectamente como un tratamiento diario, en lugar de un tratamiento semanal. Según la agencia, la dosificación incorrecta podría haber aumentado el riesgo de daño hepático grave.

### Referencias

1. Advanz estudia "todas las opciones" para garantizar el acceso al ácido obeticólico tras su retirada. Diario Medico, 4 de septiembre de 2024. <https://diariomedico.com/farmacia/industria/advanz-estudia-opciones-garantizar-acido-obeticolico-retirada.html>
2. El Tribunal General deja en suspenso la retirada del obeticólico en Europa. Diario Medico, 5 de septiembre de 2024 <http://www.diariomedico.com/farmacia/industria/tribunal-general-deja-suspenso-retirada-obeticolico-europa.html>
3. Katherine Lewin. European Commission revokes *Ocaliva*'s authorization ahead of FDA adcomm. Endpoints, 3 de septiembre de 2024

**Bupropión + naltrexona (Mysimba) para la pérdida de peso: ¿se retirará del mercado en la Unión Europea?**  
(*Bupropion + naltrexone (MYSIMBA<sup>o</sup>) for weight loss: set to be withdrawn from the market in the European Union?*)

*Prescrire International* 2024; 33 (162): 121

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags: Orexigen Therapeutics, requisitos post-comercialización, anfebutamona, tratamiento para la obesidad, efectos adversos de Mysimba, taquicardia, crisis hipertensiva**

- La farmacéutica Orexigen Therapeutics no ha cumplido con la obligación de ejecutar un ensayo clínico posterior a la autorización para evaluar el riesgo de efectos adversos cardiovasculares a largo plazo con la combinación a dosis fijas de *bupropión + naltrexona* (Mysimba), que está autorizada en la Unión Europea para tratar a pacientes con obesidad o sobrepeso. Ahora, nueve años después de su autorización, la Comisión Europea solicitó a la EMA que revise su balance riesgo-beneficio.

La *naltrexona* es un antagonista del receptor de opioides, y el *bupropión* (antes conocido como *anfebutamona*) es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la dopamina. El *bupropión* tiene una estructura química similar a la de algunas anfetaminas [1].

Desde 2015, la combinación de *bupropión + naltrexona* (Mysimba) ha estado autorizada en la UE para tratar a adultos con obesidad o sobrepeso. Se comercializa en algunos países europeos, incluyendo Bélgica, pero no en Francia. Su eficacia para la pérdida de peso es modesta, pero no se demostró que sea eficaz frente a las complicaciones clínicas de la obesidad [1-3]. La combinación de *bupropión + naltrexona* ha sido incluida en la lista de medicamentos a evitar de *Prescrire* desde 2017 debido a sus efectos adversos desproporcionados, sobre todo de trastornos cardiovasculares y neuropsiquiátricos (incluyendo convulsiones) [4].

**Taquicardia, infarto del miocardio y crisis hipertensivas.** La FDA aprobó esta combinación en 2014 bajo la premisa de que Orexigen Therapeutics ejecutaría un ensayo clínico de cuatro años para evaluar los efectos adversos cardiovasculares a largo plazo del medicamento. La obligación surgió de los datos de los ensayos clínicos originales, que mostraban una incidencia mayor de taquicardia, infarto del miocardio y aumento de la presión arterial en los grupos que recibieron esta combinación en comparación con los grupos placebo. Se consideró que era imposible interpretar los resultados de este estudio debido al manejo descuidado de los resultados en análisis preliminar de los datos [1].

fenilbutirato de sodio y ursodoxicoltaurina. **Información importante sobre la seguridad y eficacia de Albriozia): retirada del mercado y sigue siendo de acceso restringido** (*Important Safety and Efficacy Information on ALBRIOZA (sodium phenylbutyrate and ursodoxicoltaurine) – Market Withdrawal and Continued Restricted Access*)

Health Canada, 2024-06-07

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/important-safety-and-efficacy-information-albrioza-sodium-phenylbutyrate-and>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags: fracaso de ensayo confirmatorio, tratamiento ELA, esclerosis lateral amiotrófica**

Un segundo ensayo clínico —solicitado por la EMA cuanto se otorgó el permiso de comercialización en 2015— culminó abruptamente en 2016 (no se tienen detalles adicionales). Se planeó un tercer ensayo clínico, pero nunca se comenzó. La EMA rechazó los protocolos del ensayo clínico que la farmacéutica propuso posteriormente por considerar que no eran apropiados para evaluar los efectos adversos. También rechazó las medidas que propuso la empresa para disminuir los riesgos de la combinación de *bupropión + naltrexona* en vez de ejecutar este ensayo clínico, ya que los consideró insuficientes [1-3].

En 2021, se añadió el efecto adverso “crisis hipertensiva” al resumen europeo de las características del producto (RCP) de Mysimba [2,3].

En este contexto, la Comisión Europea solicitó a la EMA que reevalúe el balance riesgo-beneficio del medicamento [2]. La revisión comenzó en septiembre de 2023, pero para julio de 2024 la EMA todavía no había publicado sus conclusiones.

**En resumen**, desde la evaluación inicial en adelante (sin sorpresa evidente, ya que el *bupropión* tiene una similitud química con las anfetaminas), los datos sobre los efectos adversos de la combinación de *bupropión + naltrexona* han sido alarmantes dada su eficacia que es, como mucho, modesta. Casi 10 años después de que se otorgara este desaconsejado permiso de comercialización, es hora ya de que se retire este medicamento del mercado europeo.

#### Referencias

1. “Naltrexone + bupropion. Too risky for only modest weight loss” *Prescrire Int* 2015; 24 (164): 229-233.
2. EMA “Notification to the CHMP/EMA secretariat of a referral under article 20 of regulation (EC) 726/2004” + “Timetable for the procedure” 25 January 2024 + “Mysimba - Referral” 16 November 2023 + 30 January 2024 + “Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)” 22 April 2021: 12 pages.
3. European Commission “SmPC-Mysimba” 26 March 2015 + 17 June 2021 + 4 July 2023.
4. “Towards better patient care: drugs to avoid in 2024 (Diabetes – Nutrition)” *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at [english.prescrire.org](http://english.prescrire.org).

#### Productos afectados

Albrioza; 3 g de fenilbutirato de sodio y 1 g de ursodoxicoltaurina por sobre; polvo para suspensión oral.

### Problema

En 2022, albriozia recibió la autorización de comercialización bajo la política NOC/c (es decir, fue una autorización bajo condiciones) para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Este permiso se otorgó en base a los resultados de un estudio clínico de Fase 2 y en espera de recibir los resultados de otros ensayos para verificar su beneficio clínico.

En este momento Albriozia solo está disponible para pacientes que reciben tratamiento a través del Programa de Apoyo al Paciente de Amylyx Pharmaceuticals, Inc. y no se debe iniciar en nuevos pacientes. Esto se debe a los resultados de un estudio confirmatorio de Fase 3, en el que no alcanzó los criterios de valoración primarios o secundarios, por lo que se tomó la decisión de retirar el producto del mercado.

### Mensajes clave

- Amylyx Pharmaceuticals, Inc. retirará albriozia del mercado canadiense antes del 31 de diciembre de 2024.
- En 2022, Albriozia (fenilbutirato de sodio y ursodoxicoltaurina) fue autorizado de conformidad con la política de Notificación de Cumplimiento con Condiciones (NOC/c) para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
- El estudio confirmatorio de Fase 3 no alcanzó los criterios de valoración primarios ni secundarios.
- Se recomienda a los profesionales sanitarios que:
  - o No inicien el tratamiento con Albriozia en pacientes nuevos. Albriozia ahora está disponible solo en el marco del Programa de apoyo al paciente de Amylyx Pharmaceuticals, Inc. para los pacientes que actualmente reciben tratamiento con Albriozia.
  - o Hablen con sus pacientes sobre si deben continuar el tratamiento con Albriozia o cambiar a un fármaco alternativo.
- La monografía canadiense del producto (CPM) de Albriozia se ha actualizado para reflejar esta nueva información. Health Canada seguirá trabajando con el fabricante durante todo el proceso de retirada del mercado.

### Antecedentes

Albriozia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con ELA.

En 2022, Albriozia fue autorizado bajo la política NOC/c en base a los resultados de un estudio clínico de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos

paralelos que inscribió a 137 participantes con ELA familiar o esporádica.

La autorización bajo la política NOC/c dependía de verificar su beneficio clínico en un estudio de fase 3, multicéntrico y aleatorizado que comparara la eficacia y la seguridad de Albriozia con placebo. El estudio confirmatorio no se presentó a Health Canada para que hiciera una revisión adicional porque no alcanzó a cumplir con el criterio principal de valoración de eficacia. No se observó ninguna diferencia significativa entre los participantes tratados con Albriozia y con placebo en los cambios de puntuación total de la Escala de calificación funcional de la esclerosis lateral amiotrófica revisada (ALSFRS-R) con respecto a la puntuación basal. Tampoco se observaron mejoras estadísticamente significativas en los criterios secundarios de valoración de eficacia.

En este momento, el beneficio clínico de Albriozia para el tratamiento de pacientes con ELA sigue sin confirmarse.

Amylyx Pharmaceuticals, Inc. retirará Albriozia del mercado canadiense antes del 31 de diciembre de 2024. No se debe iniciar el tratamiento con ALBRIOZA en nuevos pacientes.

### Información para profesionales de la salud

Se informa a los profesionales de la salud de lo siguiente:

- No se debe iniciar el tratamiento con ALBRIOZA en pacientes nuevos.
- Albriozia ahora solo está disponible a través del Programa de apoyo al paciente de Amylyx Pharmaceuticals, Inc. para pacientes que deseen seguir recibiendo Albriozia.
- Para obtener más información sobre el Programa de apoyo al paciente, comuníquese con el programa de apoyo al paciente de Amylyx Pharmaceuticals, Inc. al 1-877-710-0711 o [support@amylyxcareteam.ca](mailto:support@amylyxcareteam.ca).

### Medidas adoptadas por Health Canada

Health Canada ha trabajado con el fabricante para actualizar el prospecto de información de ALBRIOZA para incluir esta nueva información. Health Canada seguirá trabajando con el fabricante durante todo el proceso de retirada del mercado.

Health Canada está comunicando esta importante información a los profesionales de la salud y a los canadienses a través de la base de datos de retiradas y alertas de seguridad en el sitio web Healthy Canadians. Esta comunicación se distribuirá posteriormente a través del sistema de notificación por correo electrónico MedEffect™ e-Notice.

**Fentanilo. La FDA dice que los fabricantes de medicamentos dejarán de producir 'paletas' de fentanilo**

Robin Foster

HealthDay, 20 de septiembre de 2024

<https://spanish.healthday.com/noticias-salud/cancer/la-fda-dice-que-los-fabricantes-de-medicamentos-dejaran-de-producir-paletas-de-fentanilo>

Los fabricantes de medicamentos ya no fabricarán las controvertidas paletas de fentanilo y productos similares, anunció la FDA de EE UU.

Estos productos, conocidos como medicamentos *Transmucosal Immediate-Release Fentanyl* (TIRF), contienen fentanilo y se usan para manejar el dolor irruptivo en pacientes con cáncer que se han vuelto tolerantes a la terapia con opioides, señaló la FDA en una [declaración](#) publicada esta semana [1].

La decisión de los fabricantes de medicamentos de dejar de vender esos medicamentos se produce tras décadas de investigaciones y demandas contra los fabricantes de medicamentos que habían comercializado los analgésicos de acción rápida de forma demasiado agresiva, reportó CBS News.

En 2020, la FDA [endureció](#) por primera vez las restricciones de prescripción de estos productos, en respuesta a los datos que sugerían que se estaban administrando a pacientes que no tienen tolerancia a los opioides [2].

La farmacéutica Cephalon recibió la aprobación de la FDA para comercializar estos medicamentos durante años, bajo marcas como Actiq, una pastilla endulzada en un palito, o Fentora, una tableta que se disuelve en la boca.

El fabricante de productos farmacéuticos genéricos Teva Pharmaceuticals [adquirió](#) Cephalon en 2011 [3], cuando el mercado de Actiq era de alrededor de US\$173 millones al año, informó CBS News.

Los funcionarios de Teva no respondieron a una solicitud de comentarios sobre las razones por las que dejará de vender los productos, informó CBS News.

En 2022, Teva [resolvió](#) demandas de gobiernos estatales y locales que habían acusado a la empresa de promover Actiq y otros potentes analgésicos a base de fentanilo para pacientes sin cáncer y de minimizar los riesgos de adicción [4].

Teva dejará de vender los productos el 30 de septiembre, dijo la FDA.

"La FDA no solicitó esta interrupción. Es importante tener en cuenta que la FDA no fabrica medicamentos y no puede exigir a una compañía farmacéutica que fabrique un medicamento, que haga más de un medicamento o que cambie la distribución de un medicamento", agregó la agencia.

**Referencias**

1. FDA. Questions and Answers: FDA approves a class Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for transmucosal immediate-release fentanyl (TIRF) medicines. FDA, 19 de septiembre de 2024 <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/questions-and-answers-fda-approves-class-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems-transmucosal>
2. FDA. FDA Takes Further Steps to Confront Opioid Crisis Through Risk Evaluation and Mitigation Strategy Programs. FDA, 23 de diciembre de 2020 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-further-steps-confront-opioid-crisis-through-risk-evaluation-and-mitigation-strategy>
3. FTC. U.S. Federal Trade Commission Clears Teva's Acquisition of Cephalon FTC, 7 de octubre de 2011 [https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/873364/000110465911055550/a11-27795\\_1ex99d1.htm](https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/873364/000110465911055550/a11-27795_1ex99d1.htm)
4. Teva. Teva Reports Second Quarter 2022 Financial Results. TEVA, 26 de julio de 2022 <https://www.tevapharm.com/news-and-media/latest-news/teva-reports-second-quarter-2022-financial-results/>

**Retiro de los productos con tianeptina del mercado estadounidense: Se requiere que la FDA adopte medidas más contundentes***(Removing Tianeptine Products From the U.S. Market: Stronger FDA Actions Needed)*

Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)***Tags: tianeptina, sustancias adictivas, opioides, intoxicación por tianeptina, respuesta lenta de la FDA, Neptune's Fix**

En la edición de julio de 2021 de Worst Pills, Best Pills News, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen advirtió a los consumidores sobre los riesgos de la tianeptina, una sustancia química sintética adictiva con efectos similares a los de los opioides, que se asocia a riesgos graves para la salud e incluso a la muerte. La tianeptina también puede ser objeto de abuso y provocar dependencia física (necesidad de consumir dosis cada vez mayores) y reacciones adversas derivadas del síndrome de abstinencia [1, 2].

Aunque las agencias reguladoras de algunos países clasifican a la tianeptina como un medicamento, la FDA la clasifica como un

aditivo alimentario poco seguro y no la ha aprobado para ningún uso médico [3]. Aun así, algunas empresas han estado vendiendo ilegalmente productos que contienen tianeptina en gasolineras, tiendas de conveniencia y tiendas de tabaco y vapeo de EE UU, así como en Internet [4]. Estos productos están disponibles en formulaciones orales (incluyendo tabletas, elixires y polvos) y se venden bajo varios nombres (como Neptune's Fix, Pegasus, Tianaa y ZaZa).

Las empresas promocionan productos con tianeptina para mejorar la función cerebral y tratar la ansiedad, la depresión, el trastorno por abuso de opioides, el dolor y otras enfermedades. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que corrobore estas afirmaciones [5]. En cambio, en 2023, la tianeptina estuvo implicada en al menos 391 casos de intoxicación en todo EE UU

[6]. En particular, entre junio y noviembre de 2023, se notificaron 20 casos de efectos adversos graves asociados a la exposición a la tianeptina en el estado de New Jersey, lo que supone un fuerte aumento de estos casos en este estado [7]. Florida, Kentucky, Michigan, Ohio y otros estados han prohibido la tianeptina o la han designado como sustancia controlada.

Durante varios años, la FDA ha alertado a los consumidores sobre los informes de efectos adversos graves asociados al uso de la tianeptina y ha advertido que la sustancia tiene interacciones potencialmente mortales con ciertos medicamentos. Solo en los últimos meses la agencia ha acelerado los esfuerzos para retirar los productos con tianeptina del mercado estadounidense.

#### Acciones lentas e inadecuadas por parte de la FDA

En 2018, la FDA instó a los consumidores a evitar todos los productos que contuvieran tianeptina y envió cartas de advertencia a dos empresas en línea que estaban comercializando ilegalmente productos de esta sustancia como suplementos alimenticios [8].

En 2022, la agencia emitió una actualización para los consumidores que reiteró sus advertencias sobre los riesgos asociados a la tianeptina y señaló que la agencia había emitido cartas de advertencia y alertas de importación para detener los envíos de tianeptina a EE UU [9].

Desde noviembre de 2023, la FDA ha instado a los consumidores a no comprar productos que contengan tianeptina, tales como Neptune's Fix, señalando que la ingestión de este producto ha dado lugar a múltiples informes de efectos adversos graves (incluyendo pérdida de conciencia, convulsiones y muerte) [10]. La agencia ha investigado los informes de eventos adversos relacionados con el producto, en colaboración con los departamentos de salud locales y estatales.

En enero de 2024, la FDA envió una carta a las tiendas de conveniencia, gasolineras, y otros negocios, pidiéndoles que dejaran de vender Neptune's Fix y cualquier otro producto que contuviera tianeptina [11]. Hasta junio de 2024, al menos dos distribuidores de Neptune's Fix (Neptune Resources LLC y Super Chill Products) han anunciado que están retirando voluntariamente este producto del mercado estadounidense [12, 13]. En particular, en su anuncio de retirada del mercado, Neptune Resources LLC reconoció que la tianeptina puede causar efectos adversos potencialmente mortales, como pensamientos o comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos menores de 26 años. La empresa añadió que los usuarios de este producto pueden sufrir una sobredosis involuntaria y experimentar riesgos graves (como confusión, somnolencia, sequedad de boca, convulsiones y dificultad para respirar), que pueden empeorar con el consumo de alcohol. Además, Neptune Resources LLC advirtió de los riesgos de efectos adversos graves y potencialmente mortales cuando la tianeptina se toma concomitantemente con una clase de antidepresivos conocidos como inhibidores de la monoaminooxidasa. Algunos ejemplos de estos fármacos son la isocarboxazida (Marplan), la rasagilina (Azilect y genéricos) y la selegilina.

A pesar de estas acciones, los productos con tianeptina siguen estando disponibles en línea (supuestamente para utilizarse

“principalmente con fines de investigación”) [14]. La FDA debería obtener datos en la medida en que estos productos siguen estando disponibles en tiendas y en línea y ser más contundente a la hora de proteger a los consumidores. Como se pedía en una carta de 2020 del Centro para la Ciencia en Interés Público, la FDA debería trabajar inmediatamente con el Departamento de Justicia y los funcionarios estatales (incluyendo a los funcionarios de salud y procuradores generales) para identificar a todas las empresas que promocionan, distribuyen o venden tianeptina (en línea o en tiendas), y tomar las medidas adecuadas para eliminar la tianeptina del mercado estadounidense [15].

#### Qué hacer

Evite todos los productos que contengan tianeptina. Póngase en contacto con su médico si ha experimentado algún problema de salud que pueda estar relacionado con la ingestión de esta sustancia.

Busque atención médica si tiene problemas de ansiedad, depresión, trastorno por abuso de opiáceos u otra enfermedad relacionada.

Notifique todos los efectos adversos graves relacionados con la tianeptina, o con cualquier medicamento o suplemento, al programa de notificación de efectos adversos MedWatch de la FDA, visitando [www.fda.gov/MedWatch](http://www.fda.gov/MedWatch) o llamando al 800-FDA-1088.

#### Referencias

1. FDA needs to quickly ban the illegal opioid-like substance tianeptine. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1412>. Accessed June 2, 2024.
2. Kisa C, Bulbul DO, Aydemir C, Goka E. Is it possible to be dependent to tianeptine, an antidepressant? A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(3):776-778.
3. Food and Drug Administration. Tianeptine in dietary supplements. February 22, 2024. <https://www.fda.gov/food/information-select-dietary-supplement-ingredients-and-other-substances/tianeptine-dietary-supplements>. Accessed June 2, 2024
4. Hoffman BJ. ‘Gas-Station Heroin’ sold as dietary supplement alarms health officials. *New York Times*. January 10, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/01/10/health/gas-station-heroin-tianeptine-addiction.html>. Accessed June 2, 2024.
5. Food and Drug Administration. Tianeptine. February 15, 2024. <https://www.fda.gov/consumers/health-fraud-scams/tianeptine>. Accessed June 2, 2024.
6. Hoffman BJ. ‘Gas-Station Heroin’ sold as dietary supplement alarms health officials. *New York Times*. January 10, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/01/10/health/gas-station-heroin-tianeptine-addiction.html>. Accessed June 2, 2024.
7. Counts CJ, Spadaro A V, Cerbini TA, et al. Notes from the field: Cluster of severe illness from Neptune’s Fix tianeptine linked to synthetic cannabinoids - New Jersey, June-November 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(4):89-90.
8. Food and Drug Administration. FDA takes action on products marketed as dietary supplements containing tianeptine and warns consumers. November 20, 2018. <https://www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-takes-action-products-marketed-dietary-supplements-containing-tianeptine-and-warns-consumers>. Accessed June 2, 2024.
9. Food and Drug Administration. Tianeptine products linked to serious harm, overdoses, death. February 10, 2022. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/tianeptine-products-linked-serious-harm-overdoses-death>. Accessed June 2, 2024.

10. Food and Drug Administration. FDA warns consumers not to purchase or use Neptune's Fix or any tianeptine product due to serious risks. February 15, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-consumers-not-purchase-or-use-neptunes-fix-or-any-tianeptine-product-due-serious-risks>. Accessed June 2, 2024.
11. Food and Drug Administration. Letter urging all retailers to STOP selling Neptune's Fix and any tianeptine-containing products. January 11, 2024. <https://www.fda.gov/media/175628/download>. Accessed June 2, 2024.
12. Food and Drug Administration. FDA warns consumers not to purchase or use Neptune's Fix or any tianeptine product due to serious risks. February 16, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-consumers-not-purchase-or-use-neptunes-fix-or-any-tianeptine-product-due-serious-risks>. Accessed June 2, 2024.
13. Food and Drug Administration. Neptune Resources, LLC issues voluntary nationwide recall of Neptune's Fix. January 28, 2024. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/neptune-resources-llc-issues-voluntary-nationwide-recall-neptunes-fix>. Accessed June 2, 2024.
14. Tianeptine Direct. Terms and conditions of purchasing tianeptine. 2024. <https://tianeptinedirect.com/legal-disclaimer/>. Accessed June 2, 2024.
15. Center for Science in the Public Interest. Letter to the Food and Drug Administration regarding tianeptine. August 25, 2020. [https://www.cspinet.org/sites/default/files/attachment/Tianeptine\\_Letter\\_FDA\\_0.pdf](https://www.cspinet.org/sites/default/files/attachment/Tianeptine_Letter_FDA_0.pdf). Accessed June 2, 2024.

## voxelotor Pfizer retira Oxbryta del mercado mundial

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)

**Tags: tratamiento de la anemia falciforme, crisis vasooclusivas, crisis de dolor, problema de la hemoglobina, suspensión de ensayos clínicos, Pfizer, Agios Pharmaceuticals, mitapavat**

Pfizer dijo que estaba retirando Oxbryta, autorizada en EE UU en 2019 y en Europa en 2022 para tratar la anemia falciforme, del mercado mundial por problemas graves de seguridad, incluyendo crisis de dolor y muertes. Pfizer accedió a Oxbryta al comprar Global Blood Therapeutics en 2022 por US\$5.400 millones [1].

Voxelotor fue uno de los primeros fármacos aprobados para tratar la anemia falciforme, ya que los biomarcadores sugerían que podía ayudar a retrasar o prevenir el daño orgánico que finalmente mata a muchos pacientes. Pero el fármaco no había demostrado ser capaz de aportar beneficios clínicos. Por ejemplo, no redujo las crisis de dolor características de la enfermedad. Y algunos expertos habían señalado la posibilidad teórica de que aumentara el riesgo de accidente cerebrovascular u otros eventos adversos en ciertos pacientes [1].

Pfizer también ha anunciado la suspensión en todo el mundo de todos los ensayos clínicos que se están realizando con el medicamento y de los programas de acceso ampliado [2].

El Comité de Medicamentos Humanos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó suspender la autorización de comercialización de Oxbryta (voxelotor) tras analizar los datos de seguridad de dos estudios que indican que los participantes en la investigación experimentaron una mayor incidencia de crisis vasooclusivas durante el tratamiento con Oxbryta en comparación con las que tenían antes de tomar el medicamento [2].

Las crisis vasooclusivas figuran entre las complicaciones más comunes de la enfermedad de células falciformes e implican episodios de dolor agudo y otras complicaciones, como artritis, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular [2].

En julio de 2024, la EMA comenzó a revisar Oxbryta debido a problemas en dos ensayos clínicos en curso. Según la agencia, Pfizer había suspendido la dosificación del fármaco en los dos estudios en mayo, debido a posibles preocupaciones de seguridad [3].

En un estudio, GBT 440-032, los investigadores informaron un "desequilibrio" en las muertes entre los grupos que recibieron Oxbryta y placebo. En el otro, GBT 440-042, el número total de muertes detonó una alerta [3].

El primer estudio probó Oxbryta contra placebo en niños de 2 a 14 años, y la mayoría de los participantes eran de África subsahariana. Los investigadores informaron ocho muertes en el grupo que recibió el tratamiento, en comparación con dos en el grupo placebo, todas en África subsahariana. Los funcionarios europeos dijeron que "la mayoría" de las muertes en el grupo que recibió el tratamiento parecían estar relacionadas con infecciones, ya que tres personas murieron de malaria y dos de sepsis [3].

El segundo estudio estaba probando Oxbryta contra placebo en personas con anemia falciforme de 12 años o más, y se había enrolado a pacientes en Kenia, Nigeria y Brasil. Hasta julio, el estudio seguía siendo ciego, pero ocho de las nueve muertes informadas se produjeron en pacientes que habían entrado en la parte abierta del estudio, cuando todos estaban recibiendo el medicamento. Se determinó que en cuatro casos la malaria era la causa o un factor contribuyente a las muertes [3].

La EMA dijo en julio que no había "ninguna evidencia clara de que Oxbryta causara ninguna de las muertes". Pero los funcionarios europeos también señalaron que durante la revisión regulatoria del medicamento se había cuestionado si el tratamiento podía suprimir los sistemas inmunológicos de los pacientes [3].

Luego, EMA programó una reunión de emergencia para discutir la información que había surgido sobre Oxbryta, pero menos de 12 horas antes de que comenzara la reunión, Pfizer anunció que retiraba el medicamento de los mercados de todo el mundo y detenía los ensayos clínicos en curso [3].

El comité de la EMA dijo que recomendaba la suspensión del medicamento "mientras se realiza una revisión", una recomendación que dada la acción anterior de Pfizer es discutible. En su declaración, la EMA también citó la mayor incidencia de crisis vasooclusivas que tenían los pacientes que recibieron el medicamento con las que experimentaban antes de comenzar a tomarlo [3].

Los médicos especializados en anemia falciforme tienen que trazar un plan seguro para ir retirando el tratamiento de estos pacientes, ya que si la interrupción es abrupta puede producirse una hemólisis, con lo que los niveles de hemoglobina podrían caer precipitadamente, causando anemia repentina, que a su vez puede desencadenar problemas cardiovasculares graves [3].

Según Statnews, en EE UU, algunos médicos dijeron que recomendarían a los pacientes que redujeran la dosis en una pastilla por día por semana, lo que significa que pasarían de un régimen habitual de tres pastillas por día a dos pastillas por día durante una semana, seguidas de una, hasta llegar a nada. Otros no estaban tan seguros de adoptar este régimen de reducción gradual [3].

Otro problema es que algunos de los pacientes que toman el medicamento no son elegibles para recibir otras terapias posibles. Algunos tienen fuertes reacciones inmunológicas a las transfusiones de sangre, y los tratados con hidroxiurea podrían desarrollar úlceras en las piernas [3].

Una pregunta pendiente tanto para Pfizer como para los expertos en la enfermedad por células falciformes es si las aparentes preocupaciones de seguridad son específicas para Oxbritya o pueden estar vinculadas al mecanismo básico de acción del fármaco [1].

Como hemos dicho, la aprobación del fármaco por parte de la FDA fue controvertida. No pareció reducir significativamente las crisis de dolor, el criterio de valoración típico para la aprobación de un fármaco contra la anemia falciforme por la FDA, ni mostró un beneficio en los resultados informados por los pacientes [3].

Global Blood convenció a la FDA para que le diera una aprobación acelerada porque aumentaba los niveles de hemoglobina. La empresa argumentó que eso significaba que el fármaco ralentizaría el daño orgánico que se acumula y a menudo mata a los pacientes con anemia falciforme. No todos estuvieron de acuerdo. Se exigió que Global Blood, y luego Pfizer, completaran estudios confirmatorios. Estos aún no se han completado [3].

El año pasado, Novartis también retiró su fármaco para la anemia falciforme, Adakveo, del mercado europeo, al surgir nuevos

datos que pusieron en duda sus beneficios. Más recientemente, dos terapias genéticas potencialmente curativas para la anemia falciforme, una de Bluebird Bio y la otra de una asociación entre Vertex Pharmaceuticals y CRISPR Therapeutics, han obtenido aprobaciones en todo el mundo. Sin embargo, sus respectivos lanzamientos comerciales han sido lentos debido al tiempo que lleva fabricarlos y las complejidades involucradas en la preparación de los pacientes para el tratamiento [1].

La retirada de Oxbritya del mercado también podría facilitar que las empresas recluten participantes para los ensayos clínicos en curso [3].

Agios Pharmaceuticals está llevando a cabo un ensayo clínico de Fase 3 con su fármaco mitapavat para tratar la anemia de células falciformes, cuyos resultados se esperan para 2025. La retirada de Oxbritya "no afecta nuestro trabajo", dijo la empresa a STAT. "Seguimos firmes en nuestro compromiso con esta población de pacientes" [3].

El estudio controlado con placebo, llamado RISE UP, tiene dos criterios de valoración coprimarios: mejora de la respuesta de la hemoglobina y reducción de la tasa anualizada de eventos vasooclusivos. El primero es el mismo criterio de valoración que utilizó Global Blood Therapeutics para asegurar la aprobación acelerada de Oxbritya. El segundo es el criterio de valoración que se utiliza normalmente para demostrar el beneficio en una población de pacientes con anemia de células falciformes [3].

## Referencias

1. Adam Feuerstein, Jason Mast. Pfizer pulls sickle cell treatment Oxbritya off global markets. Data suggested heightened risk of pain crises and 'fatal events'. Statnews, Sept. 25, 2024 <https://www.statnews.com/2024/09/25/pfizer-oxbritya-sickle-cell-treatment-withdrawn-global-markets/>
2. EMA recomienda suspender 'Oxbritya' para la enfermedad de células falciformes. Diario Medico, 26/09/2024 <http://www.diariomedico.com/medicina/politica/ema-recomienda-suspender-oxbritya-enfermedad-celulas-falciformes.html>
3. Matthew Herper, Eric Boodman, Andrew Joseph, Lizzy Lawrence, Adam Feuerstein, Jason Mast. What the withdrawal of its sickle cell drug means for Pfizer, patients, and the FDA. Statnes, Sept. 26, 2024 <https://www.statnews.com/2024/09/26/pfizer-sickle-cell-disease-oxbritya-patients-fda/>

## Proteína S - Saldaña H-10

INVIMA, alerta sanitaria 270, 22 de agosto de 2024

[file:///C:/Users/nhome/Downloads/Alerta%20No%20%2023270-2024%20-%20Prote%C3%ADna%20S%20-%20Salda%C3%B1a%20H-10%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/nhome/Downloads/Alerta%20No%20%2023270-2024%20-%20Prote%C3%ADna%20S%20-%20Salda%C3%B1a%20H-10%20(1).pdf)

**Nombre del producto:** Proteína S - Saldaña H-10

**Fuente de la alerta:** Denuncia

**No. Identificación interno:** MA2408-164

### Descripción del caso

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), advierte a la ciudadanía sobre la comercialización fraudulenta del producto Proteína S, administrado vía endovenosa y presuntamente extraído del veneno de serpiente cascabel; el producto en mención es comercializado por redes sociales a nombre de la página

productos naturales Saldaña H-10 y es promocionado para el alivio de diversas patologías como cáncer, hipertensión, diabetes, vena varice entre otros. Este producto no cuenta con registro sanitario Invima y por lo tanto su comercialización en Colombia es ilegal.

Es de suma importancia recalcar que se ha reportado al Invima eventos adversos graves posterior a la administración del producto Proteína S - Saldaña H-10, como episodios convulsivos, taquicardia (palpitaciones del corazón más rápido de lo común), pérdida del conocimiento, dolor torácico, mareo, bradicardia

(palpitaciones del corazón más lentas de lo común), dificultad respiratoria, eritema cutáneo, rash generalizado, rubor y calor en zona de punción; dichas reacciones adversas ponen en riesgo la vida de los pacientes siendo causales de hospitalización e incluso de muerte.

Teniendo en cuenta lo anterior, es pertinente indicar que el producto Proteína S comercializado por redes sociales a nombre de la página productos naturales Saldaña H-10 no corresponde a ningún producto autorizado por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima; toda vez que no cumple con la normatividad vigente; es decir, el Decreto 677 de 1995 “Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia”.

De acuerdo con la normatividad sanitaria vigente, el producto Proteína S comercializado por redes sociales a nombre de la página productos naturales Saldaña H-10 se considera fraudulento. Por lo que su consumo representa un riesgo para la salud de los consumidores. Actualmente, se desconocen aspectos relevantes como su composición (fórmula cualicuantitativa), condiciones de almacenamiento, transporte y distribución

El Invima ha emitido alertas y comunicados sobre los riesgos que tienen estos tipos de productos, indicando el peligro que representa para la salud de los consumidores, e igualmente hacen alusión a propiedades no autorizadas que dan lugar a expectativas falsas sobre la verdadera naturaleza, origen, composición o calidad de los productos.

Igualmente, se hace un llamado a la ciudadanía para que siempre verifique el número de registro sanitario del producto antes de utilizarlo, confirmando su autenticidad a través del siguiente link <https://www.invima.gov.co/atencion-al-ciudadano/consulta-avanzada-registros-sanitarios>, seleccionando en grupo el tipo de producto (medicamento, suplemento dietario, etc.) y realizando la búsqueda por nombre de producto, registro sanitario o principio activo.

#### **Medidas para la comunidad en general**

1. Absténgase de adquirir los productos mencionados en la presente alerta sanitaria
2. No compre medicamentos o suplementos dietarios sin registro sanitario vigente, ya que estos productos pueden contener ingredientes que ponen en riesgo su salud. Tenga en cuenta que muchos de estos productos fraudulentos se comercializan en sitios de internet, redes sociales y cadenas de WhatsApp.
3. Si está consumiendo estos productos:
  - a) Suspense de inmediato su uso, debido a los riesgos que puede representar para su salud.

b) Informe de manera inmediata al Invima o entes de salud territorial los datos que conozca sobre los lugares donde se distribuya o comercialice este producto.

c) Si ha presentado algún evento adverso, asociado a su consumo, repórtelo de manera inmediata a través del siguiente enlace <https://primaryreporting.who-umc.org/CO> o a través del correo electrónico [invimafv@invima.gov.co](mailto:invimafv@invima.gov.co)

4. Informe de manera inmediata al Invima o entes de salud territorial si por cualquier motivo usted tiene conocimiento de lugares donde se distribuya o comercialice este producto.

#### **Medidas para secretarías de salud departamentales, distritales y municipales**

1. Realice las actividades de inspección, vigilancia y control en los establecimientos de su competencia, donde potencialmente se pueda comercializar estos productos.
2. Tome las medidas a que haya lugar y gestione su destrucción.
3. Informe al Invima en caso de hallar este producto en algún establecimiento o canal web.
4. Replique o difunda esta alerta con las Entidades Administradoras de Planes de Beneficio –EAPB, Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud – IPS y demás actores del sector salud de su competencia.

#### **Medidas para Instituciones Prestadoras de Servicio de Salud - IPS y profesionales de la salud**

1. En el evento de encontrar pacientes que consuman los productos mencionados en la presente alerta sanitaria, se debe indicar la suspensión de su consumo e informar sobre los posibles riesgos para la salud que se pudieran presentar.
2. Notifique al Invima sobre la adquisición de los productos mencionado con los datos suministrados por los pacientes sobre la dirección y medio de adquisición del producto fraudulento.

#### **A los establecimientos titulares, distribuidores y comercializadores**

Absténgase de distribuir y comercializar estos productos previamente mencionados, pues su comercialización puede implicar ser sujeto de la aplicación de medidas sanitarias de seguridad.

#### **Medidas para la Red Nacional de Farmacovigilancia**

El Invima solicita que desde los programas institucionales de Farmacovigilancia se realice la búsqueda activa para la detección de reacciones adversas que involucren el producto previamente mencionado y notifique al Invima.

## La FDA advierte a los consumidores de que no compren ni utilicen productos Umary y Amazy, ya que pueden ser perjudiciales para su salud

FDA, 5 de septiembre de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-los-consumidores-de-que-no-compren-ni-utilicen-productos-umary-y-amazy-ya-que-pueden>

La FDA de EE UU recomienda a los consumidores que no compren ni utilicen los productos Umary y Amazy, comercializados como suplementos nutricionales, ya que pueden ser perjudiciales para su salud. Esto se debe a que contienen ingredientes farmacéuticos ocultos potencialmente peligrosos que no figuran en la etiqueta del producto. La FDA insta a los consumidores que tomen estos productos a que hablen con su profesional de atención médica si tienen alguna duda.

Estos productos también podrían venderse bajo variaciones del nombre Umary y Amazy. Se promueven para tratar el dolor y otras afecciones. Estos productos se venden en varios sitios web, como SoloVital, Main Products y Amazon, y en algunas tiendas de minoristas.

Las denuncias sobre eventos adversos vinculados al uso de productos Usmary que ha recibido la FDA han ido en aumento desde que la agencia emitió una [advertencia](#) en junio de 2024 [1]. Las denuncias de eventos adversos son por reacciones adversas comunes conocidas, como reacciones gastrointestinales, cardiovasculares y cutáneas graves, asociadas a los ingredientes farmacéuticos que se encuentran en Umary.

Las pruebas de laboratorio de la FDA han revelado que algunos productos Umary y Amazy contienen diclofenaco y omeprazol, que no figuran en la etiqueta del producto. El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE pueden aumentar el riesgo cardiovascular, como infarto y accidente cerebrovascular, así como provocar daños gastrointestinales graves, como sangrados, ulceraciones y perforaciones mortales del estómago y los intestinos. El diclofenaco también puede interactuar con otros medicamentos y aumentar significativamente el riesgo de eventos adversos, sobre todo cuando los consumidores utilizan varios productos que contienen AINE.

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) que se utiliza para tratar los trastornos relacionados con la acidez gástrica. Los PPI pueden provocar reacciones cutáneas graves, dolor abdominal, diarrea, náuseas y dolor de cabeza. El omeprazol también puede enmascarar problemas estomacales como erosiones, úlceras y cáncer de estómago, y además puede interactuar con otros medicamentos.

La agencia emitió recientemente una carta de advertencia a [SoloVital](#) por vender Umary [2]. En julio de 2024, [Main Products](#) [3] y [SoloVital](#) [4] retiraron del mercado los productos Umary.

Los profesionales de atención médica y los consumidores deben denunciar los eventos adversos o efectos secundarios relacionados con el uso de este producto al Programa de Información sobre Seguridad y Notificación de Efectos Adversos MedWatch de la FDA:

Complete y envíe la denuncia en línea en [Medwatch](#) [5]; o

Descargue y complete el [formulario](#) [6] y envíelo por fax al 1-800-FDA-0178.

La agencia ha observado un aumento de productos fraudulentos comercializados para el dolor que contienen ingredientes ocultos. Los consumidores deben tener cuidado al comprar este [tipo de productos](#) [7], ya que pueden ser perjudiciales.

La agencia mantiene una [base de datos](#) de fraudes en la salud y anima a los consumidores a tener cuidado con las estafas de este tipo [8].

### Referencias

1. FDA. Umary contains hidden drug ingredients. FDA, 23 de julio de 2024. <https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/umary-contains-hidden-drug-ingredients>
2. FDA. SoloVital. MARCS-CMS 688046 — August 27, 2024 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/solovital-688046-08272024>
3. FDA. Main Products, Inc. Issues Voluntary Nationwide Recall of Umary Acido Hialuronico, Suplemento Alimenticio Due to the Presence of Undeclared Drug Ingredients: Diclofenac and Omeprazole. FDA, 22 de julio de 2024 <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/main-products-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-umary-acido-hialuronico-suplemento-alimenticio>
4. FDA. SoloVital.com Issues Voluntary Nationwide Recall of Umary Acido Hialuronica, Suplemento Alimenticio 850 mg Capsules Due to the Presence of Undeclared Drug Ingredients: Diclofenac and Omeprazole. FDA, 15 de julio de 2024. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/solovitalcom-issues-voluntary-nationwide-recall-umary-acido-hialuronica-suplemento-alimenticio-850>
5. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>
6. <https://www.fda.gov/media/85598/download?attachment>
7. FDA. Tainted Arthritis | Pain Products, 7 de octubre de 2024 <https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/tainted-arthritis-pain-products>
8. FDA. Health Fraud Product Database. <https://www.fda.gov/consumers/health-fraud-scams/health-fraud-product-database>

## Retirados 5 productos quemagrasas ilegales por sus efectos secundarios peligrosos

Agencia Efe

Diario de Navarra, 21 de agosto de 2024

<https://www.diariodenavarra.es/noticias/vivir/2024/08/21/retirados-5-productos-quemagrasas-ilegales-efectos-secundarios-peligrosos-619211-3190.html>

Los productos retirados contienen sibutramina, un supresor del apetito presente en cantidad suficiente para provocar graves efectos para la salud.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha prohibido la venta y ordenado la retirada inmediata de varios productos quemagrasas por contener sibutramina, un supresor del apetito presente en cantidad suficiente para provocar graves efectos para la salud.

Se trata de Soraya Cápsulas, HHS Kuka Café, Soraya Slim Coffee Café, Lipo Solución y Té Detox, en cuyos etiquetados ni siquiera aparece esta sustancia, "ocultando al consumidor su verdadera composición y pudiendo causar daños graves a la salud", ha informado la AEMPS en una nota de prensa.

### Aumenta la frecuencia cardíaca y presión sanguínea

La sibutramina es un principio activo anorexígeno que proporciona una sensación de saciedad y un aumento del gasto calórico; adicionalmente, genera un incremento de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea y hay casos registrados de arritmias, cardiopatías isquémicas y accidentes vasculares graves.

Otros efectos adversos que pueden presentarse son, entre otros, sequedad de boca, dolor de cabeza, insomnio o estreñimiento, además de gran cantidad de interacciones con otros medicamentos.

Como explica la AEMPS, la sibutramina formaba parte de la composición de medicamentos con receta destinados al tratamiento de la obesidad; sin embargo, se suspendió su

comercialización en la Unión Europea por asociarse su consumo a efectos adversos graves de tipo cardiovascular.

### Té Detox

En el caso concreto del Té Detox, también contiene sildenafil, una sustancia indicada para restaurar la función eréctil deteriorada mediante el aumento de flujo sanguíneo del pene por inhibición selectiva de la enzima fosfodiesterasa 5 (PDE-5), algo contraindicado en pacientes con infarto agudo de miocardio, angina o hipotensión, entre otras muchas patologías.

También tiene numerosas interacciones con otros medicamentos y puede dar lugar a reacciones adversas de diversa gravedad, como las cardiovasculares, ya que su consumo se ha asociado a infarto, arritmia, palpitaciones, taquicardias, accidente cerebrovascular o incluso muerte súbita cardíaca, entre otras.

La agencia ha tenido conocimiento de la venta de todos estos productos a través del Grupo de Consumo de la UDEV Central de la Comisaría General de Policía Judicial en el marco de la operación Butterfly.

Tras realizarles un análisis, la agencia dependiente del Ministerio de Sanidad ha detectado este componente "en cantidad suficiente para restaurar, corregir o modificar una función fisiológica", ejerciendo así una acción farmacológica que les confiere la condición legal de medicamentos.

Por todo ello, ha tomado la medida cautelar de prohibir su comercialización y pedir la retirada del mercado de todos sus ejemplares.

## La AEMPS retira el producto 'Max Ero Plus' por tener sildenafil, no etiquetado

Diario Médico, 24 de septiembre de 2024

<https://diariomedico.com/farmacia/industria/aemps-retira-producto-max-ero-plus-sildenafil-etiquetado.html>

Esta sustancia le confiere la condición de medicamento y está contraindicado en pacientes con determinadas patologías cardiovasculares.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tomado la medida cautelar de prohibir la comercialización del producto Max Ero Plus. En concreto, ha pedido la retirada del mercado de todos sus ejemplares, al haber detectado que contiene sildenafil, sustancia no declarada en su etiquetado y que le confiere la condición legal de medicamento. Este producto no había sido objeto de evaluación y autorización previa a la comercialización por parte de esta Agencia.

La AEMPS, tras tener conocimiento de esta comercialización a través del Grupo de Consumo de la UDEV Central de la Comisaría General de Policía Judicial, ha realizado un análisis en su laboratorio oficial de control. La conclusión es que "el producto citado contiene la sustancia activa sildenafil en cantidad suficiente para restaurar, corregir o modificar una

función fisiológica ejerciendo una acción farmacológica, lo que le confiere la condición legal de medicamento".

Además, esta sustancia no se declara en el etiquetado del producto, que se presenta como natural" y ocultando al consumidor su verdadera composición. Precisamente, estas personas podrían recurrir a productos de este tipo, pretendidamente naturales, como alternativa teóricamente segura a los medicamentos de prescripción autorizados".

El sildenafil está indicado para restaurar la función eréctil deteriorada mediante el aumento del flujo sanguíneo del pene por inhibición selectiva de la enzima fosfodiesterasa 5 (PDE-5).

### Contraindicaciones

Los inhibidores de la PDE-5 están contraindicados en pacientes con infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina de esfuerzo, insuficiencia cardíaca, arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mmHg), hipertensión

arterial no controlada, historia de accidente isquémico cerebral (ictus isquémico), en pacientes con insuficiencia hepática grave y en personas con antecedentes de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, o con trastornos hereditarios degenerativos de la retina, tales como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina).

Además, presentan numerosas interacciones con otros medicamentos y pueden provocar reacciones adversas de diversa gravedad, como las cardiovasculares, ya que su consumo se ha asociado a infarto agudo de miocardio, angina inestable, arritmia ventricular, palpitaciones, taquicardias, accidente cerebrovascular e incluso muerte súbita cardíaca, que se han presentado en mayor medida en pacientes con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, para los que está contraindicado.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

### Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

AEMPS, 2 de octubre de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-julio-y-agosto-de-2024/>

La información de seguridad indicada a continuación, en algunos casos ya se ha implementado y en otros casos se incorporará próximamente a las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los principios activos mencionados. Éstos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección [CIMA: Centro de Información online de Medicamentos](#).

- **Acetazolamida: edema pulmonar no cardiogénico\***

Se han notificado casos graves de edema pulmonar no cardiogénico tras el uso de acetazolamida, incluso tras una única dosis. Este tipo de edema suele desarrollarse minutos a horas tras la ingesta de acetazolamida. Los síntomas incluyen disnea, hipoxia e insuficiencia respiratoria. Si se sospecha un edema pulmonar no cardiogénico, hay que suspender la acetazolamida y proporcionar tratamiento de soporte. No administrar acetazolamida a pacientes que hayan presentado previamente este tipo de edema tras la ingesta de acetazolamida.

Se añade edema pulmonar no cardiogénico como reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Ácido salicílico tópico: embarazo**

Actualmente, la información sobre el uso de ácido salicílico tópico durante el embarazo es limitada.

Se desconoce si la exposición sistémica de ácido salicílico alcanzada después de la administración tópica puede ser perjudicial para el embrión o el feto. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, hay que evitar el uso de ácido salicílico a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza, la dosis tiene que mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintetasa puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse un periodo prolongado de hemorragia tanto en la madre como en el niño, y el parto puede retrasarse. Por lo tanto, el ácido salicílico por vía tópica está contraindicado durante el último trimestre del embarazo.

Medicamentos de uso oftálmico: en el uso previsto no se prevén efectos durante el embarazo, ya que la exposición

sistémica al ácido salicílico es insignificante. Los medicamentos que contienen ácido salicílico oftálmico pueden utilizarse durante el embarazo.

- **Atomoxetina: síndrome serotoninérgico y comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional**

Se ha notificado la aparición de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de atomoxetina con otros medicamentos serotoninérgicos como inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), otros IRSN, triptano, opioides y antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Si está justificado el uso concomitante de atomoxetina con un medicamento serotoninérgico, es importante reconocer de forma temprana los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, hay que considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

En cuanto al comportamiento agresivo, se han notificado casos graves en pacientes pediátricos, incluidos casos de agresión física, comportamiento amenazante y pensamientos de dañar a otros. Hay que aconsejar a los familiares y cuidadores de pacientes pediátricos tratados con atomoxetina que informen inmediatamente a un profesional sanitario si observan cambios significativos en el estado de ánimo o en los patrones de comportamiento, especialmente después de comenzar el tratamiento o cambiar la dosis. Los médicos tienen que evaluar la necesidad de ajustar la dosis o suspender el tratamiento en pacientes que experimenten cambios de comportamiento.

Además, se añade bruxismo como reacción adversa.

- **Bumetanida: necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson**

Se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en relación con los productos que contienen sulfonamidas no antibióticas, incluyendo la bumetanida. Hay que advertir a los pacientes de los signos y síntomas del SJS y NET y realizar un seguimiento estrecho. Si

aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, hay que interrumpir el tratamiento con bumetanida y valorar un tratamiento alternativo. El uso de bumetanida no se debe reiniciar en pacientes que han desarrollado reacciones graves como el SJS o NET.

Se añade el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica como reacciones adversas de frecuencia desconocida.

- **Dextrometorfano/difenhidramina (Bisolvon antitusivo compositum): cambios en el envase por errores de dosificación\***

Se han notificado casos de somnolencia excesiva con el uso de dextrometorfano/difenhidramina por errores en la dosificación del mismo. Como consecuencia, se ha modificado el frasco con un tapón de rosca a prueba de niños y un vasito dosificador con las siguientes medidas: 1,25 ml, 2,5 ml y 5 ml, adaptándolo a las dosis autorizadas en ficha técnica.

Se han realizado los cambios pertinentes en ficha técnica y prospecto.

- **Enfortumab vedotina: infecciones graves**

Se han notificado infecciones graves como sepsis, algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con enfortumab vedotina. Hay que realizar un seguimiento estrecho de los pacientes durante el tratamiento para detectar la posible aparición de infecciones graves.

Se añaden las siguientes reacciones adversas en los medicamentos que contienen enfortumab vedotina en monoterapia y en combinación con pembrolizumab: sepsis como reacción adversa frecuente, cetoacidosis diabética con frecuencia desconocida y reacciones relacionadas con la perfusión como reacción adversa frecuente.

- **Exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaglutida, lixisenatida, tirzepatida: aspiración y neumonía por aspiración**

Se han notificado casos de broncoaspiración en pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 bajo anestesia general o sedación profunda. Hay que tener en cuenta el riesgo aumentado de mayor contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciamiento gástrico en estos pacientes antes de realizar anestesia general o sedaciones profundas.

- **Glofitamab (medicamento utilizado en situaciones especiales): síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)**

Se han notificado casos graves de ICANS en pacientes en tratamiento con glofitamab, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. El inicio de este síndrome puede suceder a la vez que el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), después de la resolución del SLC, o en ausencia del mismo. Las manifestaciones del ICANS pueden incluir, entre otras, confusión, bajo nivel de conciencia, desorientación, convulsiones, afasia y disfagia.

Hay que vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de ICANS después de la administración de glofitamab y tratarlos precozmente, así como aconsejar a los pacientes

buscar atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas en cualquier momento.

Ante los primeros síntomas de ICANS, manejarlo de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la ficha técnica. Hay que interrumpir temporal o permanentemente el tratamiento con glofitamab según lo recomendado.

Debido al potencial riesgo de disminución del nivel de conciencia, hay que transmitir a los pacientes que deben evitar conducir o usar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante 48 horas después de cada una de las dos primeras dosis durante la fase de intensificación y en caso de aparición de cualquier síntoma de ICANS.

Se añade síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras como reacción adversa.

- **Hidroxycarbamida: interferencia con los sistemas de control continuo de la glucosa**

La hidroxycarbamida puede elevar falsamente los resultados de los sensores de glucosa de determinados sistemas de monitorización continua de la glucosa (MCG), lo que puede dar lugar a hipoglucemia si la dosis de insulina que se administra se basa en los resultados de los sensores de glucosa.

Si los sistemas de MCG se van a utilizar al mismo tiempo que el tratamiento con hidroxycarbamida, consulte al médico prescriptor de la MCG sobre la necesidad de considerar métodos alternativos para controlar la glucosa.

- **Ibuprofeno/codeína: tolerancia y trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia). Trastornos respiratorios relacionados con el sueño. Hiperalgia. Síndrome de Kounis. Interacciones. Trastornos hepato biliares**

Antes de iniciar el tratamiento con ibuprofeno/codeína, hay que acordar con el paciente una estrategia que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de finalización, de acuerdo con las directrices de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, es necesario un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar la dosis, si fuera necesario. Cuando el paciente ya no requiera el tratamiento con codeína, se recomienda reducir la dosis gradualmente hasta su interrupción para evitar los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor no es adecuado, hay que considerar la posibilidad de hiperalgia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente. No hay que utilizar ibuprofeno/codeína durante más tiempo del necesario.

Con la administración repetida de opioides como la codeína, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y psicológica, y trastorno por uso de opioides (TUO). Las dosis altas y la mayor duración del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TUO. El abuso o el mal uso intencionado de ibuprofeno/codeína pueden causar sobredosis y/o la muerte.

El riesgo de desarrollar TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos/as) de trastornos por uso de sustancias (incluido el

trastorno por consumo de alcohol), que fumen en la actualidad o que tengan antecedentes de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes y durante el tratamiento, también hay que informar al paciente del riesgo de TUO y de sus signos, así como de los posibles desenlaces graves. Si se manifiestan estos signos, hay que indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico. Tras la interrupción del tratamiento, pueden aparecer síntomas de abstinencia, como inquietud e irritabilidad.

Es necesario supervisar a los pacientes para identificar signos de búsqueda compulsiva del fármaco (por ejemplo, solicitud de renovación anticipada del medicamento). También hay que supervisar el uso concomitante de otros opioides y fármacos psicoactivos (como las benzodiazepinas). Para el caso de pacientes con signos y síntomas de TUO, es preciso considerar la consulta con un especialista en adicciones.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño: los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. En pacientes con ACS, considere reducir la dosis total de opioides.

Hiperalgnesia: al igual que sucede con otros opioides, si el control del dolor es insuficiente pese al aumento de la dosis de codeína, hay que considerar la posibilidad de hiperalgnesia inducida por fármacos. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

Síndrome de Kounis: se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con productos que contienen ibuprofeno. Este síndrome se presenta con síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad que causa la constricción de las arterias coronarias y puede provocar infarto de miocardio.

Interacciones: el uso concomitante de ibuprofeno/codeína con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte.

Trastornos hepatobiliares: la codeína puede provocar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por tanto, hay que administrar con precaución codeína/ibuprofeno a pacientes con pancreatitis y afecciones de las vías biliares.

Se añade síndrome de Kounis, pancreatitis y disfunción del esfínter de Oddi como reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Metilprednisolona (formulaciones sistémicas): parálisis periódica tirotóxica**

Se puede producir parálisis periódica tirotóxica (PPT) en pacientes con hipertiroidismo y con hipopotasemia inducida por metilprednisolona.

Hay que sospechar PPT en pacientes tratados con metilprednisolona que presenten signos o síntomas de debilidad muscular, especialmente en pacientes con hipertiroidismo.

Si se sospecha PPT, es necesario controlar inmediatamente los niveles de potasio en sangre y tratarlo de forma adecuada para asegurar la restauración de los niveles normales.

- **Mosunetuzumab: síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)**

Se han notificado casos de ICANS en pacientes en tratamiento con mosunetuzumab, incluyendo reacciones graves y potencialmente mortales. El inicio de este síndrome puede suceder a la vez que el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), después de la resolución del SLC, o en ausencia de SLC. Las manifestaciones del ICANS notificadas en los estudios clínicos incluyeron estado confusional, letargia, encefalopatía, bajo nivel de conciencia, y deterioro de la memoria. La mayoría de los casos sucedieron durante el primer ciclo.

Hay que vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de ICANS después de la administración de mosunetuzumab y aconsejarles buscar atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas en cualquier momento.

Hay que advertir a los pacientes que es necesario que extremen la precaución mientras conducen, montan en bicicleta o usan maquinaria pesada o potencialmente peligrosa (o eviten hacerlo si presentan síntomas).

Ante los primeros síntomas de ICANS, manejarlo de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la ficha técnica. Hay que interrumpir temporal o permanentemente el tratamiento con mosunetuzumab según lo recomendado.

Se añade síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras como reacción adversa.

- **Paracetamol: acidosis metabólica con anión gap elevado**

Se han descrito casos de acidosis metabólica con anión gap elevado debido a acidosis piroglutámica asociados a paracetamol. La acidosis piroglutámica ocurre como consecuencia de niveles bajos de glutatión en pacientes con factores de riesgo.

Se añade la acidosis metabólica con anión gap elevado como reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Roxadustat: accidentes cerebrovasculares**

Se han notificado casos de accidentes cerebrovasculares, en algunos casos con desenlace mortal de infarto cerebral, en pacientes tratados con roxadustat.

Se añade cobre en sangre elevado como reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Ustekinumab: inmunización con vacunas vivas**

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos in útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento. Si existe un

beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

### Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Berotrastat	Náuseas
Budesonida	Hipopotasemia
Terazosina	Congestión nasal
Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (recombinante, adsorbida)	Nódulo en el punto de inyección

### Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

AEMPS, 5 de agosto de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-junio-de-2024/>

La información de seguridad indicada a continuación, en algunos casos ya se ha implementado y en otros casos se incorporará próximamente a las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los principios activos mencionados. Éstos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección [CIMA: Centro de Información online de Medicamentos](#).

- **Atorvastatina: administración concomitante con daptomicina y riesgo de miopatía y rabdomiólisis**

La administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina) y daptomicina puede incrementar el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis. Debe considerarse la suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina en pacientes que estén tomando daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen los riesgos. Si no es posible evitar la administración concomitante, los niveles de creatina cinasa (CK) deben medirse entre 2 y 3 veces por semana, y se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de miopatía.

Se añaden la vasculitis y la reacción liquenoide al fármaco, como reacciones adversas raras.

- **Ceftazidima: reacciones adversas cutáneas graves**

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluidas síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (RFESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en relación con el tratamiento con ceftazidima. Estas reacciones pueden poner en peligro la vida o resultar mortales, y su frecuencia es desconocida.

Se requiere informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas, y asegurar una vigilancia estrecha.

Si aparecen signos o síntomas de estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con ceftazidima inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET, RFESS o PEGA con ceftazidima, no debe reiniciarse el tratamiento en ningún momento.

Se añade la pustulosis exantemática generalizada aguda como reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Hidroclorotiazida/nebivolol: interacción con antidiabéticos**

El nebivolol no afecta a los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. No obstante, se debe tener precaución, ya que el nebivolol puede enmascarar algunos síntomas de hipoglucemia, como taquicardia y palpitaciones. Además, el uso simultáneo de betabloqueadores y sulfonilureas puede incrementar el riesgo de hipoglucemia grave. Es fundamental que los profesionales de la salud recomienden a los pacientes diabéticos que mantengan un control riguroso de sus niveles de glucosa en sangre.

- **Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia**

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Clevidipino	Triglicéridos en suero elevados
Ibrutinib	Vasculitis cutánea
Ixazomib	Artralgia Pirexia
Nimodipino	Hipoxia
Obinutuzumab	Hipogammaglobulinemia
Pasireotida	Esteatorrea Cambio de color de las heces
Pegcetacoplan	Urticaria
Tirzepatida	Disgeusia

- **Metotrexato: fotosensibilidad, interacción con metamizol y riesgo aumentado de efectos hematotóxicos**

Se ha observado fotosensibilidad en algunos individuos que reciben metotrexato, manifestada por una reacción exagerada de quemaduras en la piel. Debe evitarse la exposición a la luz solar intensa o a los rayos UV, salvo por indicación médica. Los pacientes deben utilizar una protección solar adecuada para protegerse de la luz solar intensa.

Las reacciones de fotosensibilidad se identifican como reacción adversa poco frecuente.

La administración simultánea de metamizol y metotrexato puede aumentar el efecto hematotóxico del metotrexato, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración.

• **Minoxidil: hipertriosis accidental**

Se han notificado casos de hipertriosis en lactantes que entraron en contacto con las zonas de la piel donde los cuidadores se aplicaban minoxidil tópico. La hipertriosis fue reversible en cuestión de meses, cuando los lactantes dejaron de estar expuestos a minoxidil. Por tanto, debe evitarse que los niños entren en contacto con las zonas de aplicación de minoxidil.

**No se incluyen advertencias sobre la disfunción sexual "persistente" en el etiquetado/ficha técnica de antidepresivos de uso frecuente: Public Citizen demanda a la FDA por no actuar** (*Missing Warnings About 'Persistent' Sexual Dysfunction in Labeling of Common Antidepressants: Public Citizen Sues FDA for Failure To Act*)

*Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2024*

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1623>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags: antidepresivos, información sobre la prescripción, litigación, Public Citizen, advertir sobre eventos adversos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de la norepinefrina (IRSN)**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), aprobados por la FDA en la década de 1990, son utilizados por millones de estadounidenses, principalmente para tratar la depresión mayor u otros trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo. Entre los ejemplos más habituales de estos fármacos se encuentran la fluoxetina (Prozac) y la venlafaxina (Effexor XR).

Aunque en EE UU el etiquetado/ficha técnica de los ISRS y los IRSN advierte que pueden surgir problemas (disfunciones) sexuales durante el tratamiento con estos fármacos, tales advertencias son inaceptablemente insuficientes, según una petición que presentó un grupo internacional de médicos e investigadores a la FDA en abril de 2018 [1].

Los peticionarios solicitaron que se añadieran advertencias de caja negra —las advertencias más destacadas que puede exigir la FDA— en las etiquetas de estos fármacos, para indicar que la disfunción sexual grave puede surgir durante el tratamiento y permanecer más tiempo, o surgir o empeorar cuando estos fármacos se suspenden.

Los peticionarios también solicitaron a la FDA que exigiera la publicación de una carta dirigida a los profesionales de la salud para informar a los médicos que prescriben ISRS e IRSN sobre los riesgos de disfunción sexual persistente. También pidieron a la FDA que elaborara una guía de medicación y un plan de comunicación para concienciar a los pacientes sobre estos riesgos.

Aunque la petición se presentó hace seis años, todavía en agosto de 2024 la FDA no había respondido. Por ello, en mayo de 2024 Public Citizen demandó a la agencia debido a este retraso judicial.

Como se muestra en el siguiente cuadro, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a casi todos los ISRS como de Uso Limitado, porque tienen una advertencia de caja negra sobre un mayor riesgo de pensamientos

y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes [2]. Los ISRS están asociados con otros efectos adversos graves, como convulsiones, sangrados anormales y una enfermedad rara pero potencialmente mortal llamada síndrome de la serotonina.

Asimismo, hemos designado a los IRSN como de Uso Limitado o No Usar, dependiendo de si se asocian con más efectos adversos que otros medicamentos alternativos.

Nombre genérico	Nombre de marca
<b>IRSN</b>	
desvenlafaxina*	Pristiq
duloxetina**	Cymbalta, Drizalma Sprinkle
levomilnacipran*	Fetzima
milnaciprán**	Savella
venlafaxina*	Effexor XR
<b>IRSSs</b>	
citalopram*	Celexa
escitalopram*	Lexapro
fluoxetina*	Prozac, Symbyax†,**
fluvoxamina*	Luvox
paroxetina*	Brisdelle,** Paxil
sertralina*	Zoloft
vilazodona*	Viibryd
vortioxetina*	Trintellix

†Medicamento combinado de marca que contiene otro ingrediente activo.

\*Designado como de Uso Limitado por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

\*\*Designado como No Usar por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

Nota: A menos que se indique lo contrario, las designaciones del Grupo de Investigación en Salud son las mismas para los medicamentos de marca y sus versiones genéricas.

### La petición de 2018 a la FDA

El etiquetado actual de los ISRS y los IRSN en EE UU reconoce que estos fármacos pueden causar síntomas de disfunción sexual en varones (incluyendo disminución del deseo sexual [libido] y problemas de eyaculación o erección) y mujeres (incluyendo disminución del deseo sexual o problemas para alcanzar el orgasmo [lo que se conoce como anorgasmia]) [4]. Una suposición muy extendida entre los médicos es que estos síntomas se suelen aliviar una vez que se deja de tomar el fármaco porque, salvo una vaga mención relativa a la fluoxetina, el etiquetado/ficha técnica de estos fármacos no indica que tales síntomas puedan persistir.

Para respaldar las preocupaciones sobre la persistencia del deterioro de la función sexual relacionado con todos los ISRS e IRSN, los peticionarios expusieron evidencia que demostraba que los síntomas de disfunción sexual pueden persistir durante años o incluso indefinidamente después de suspender estos fármacos. También señalaron que, en algunos casos, estos efectos solo aparecen o empeoran cuando se suspenden los fármacos y que estos problemas se pueden producir tan solo tras una breve exposición a estos fármacos.

Por ejemplo, la disfunción sexual persistió tras la interrupción del tratamiento entre el 21% de los 1.475 consumidores de ISRS que enviaron voluntariamente notificaciones de reacciones adversas a medicamentos, hasta principios de enero de 2018 al gobierno del Reino Unido. Asimismo, de los 300 informes de casos de disfunción sexual persistente inducida por fármacos procedentes de varios países que recibieron algunos de los peticionarios, 41 correspondían a usuarios de ISRS o IRSN cuyos síntomas solo aparecieron o empeoraron de manera considerable cuando se suspendieron estos fármacos [5]. Además, una revisión sistemática de estudios con animales mostró efectos considerables y duraderos en el comportamiento sexual tras la exposición a un ISRS en una etapa temprana de la vida [6].

Los peticionarios destacaron dos tipos de disfunción sexual persistente que no se reflejan en el etiquetado de los ISRS y los IRSN. La primera, denominada disfunción sexual post-ISRS, se caracteriza por anestesia genital (adormecimiento) y orgasmo sin placer. La segunda condición, denominada trastorno de excitación genital persistente, se caracteriza por una sensación incesante e incontrolable de excitación en los genitales sin ninguna sensación de deseo sexual. Según los peticionarios, ambos trastornos hacen que sea "difícil o imposible mantener relaciones íntimas normales".

### Demanda de Public Citizen

Los organismos reguladores internacionales de medicamentos respondieron a peticiones similares. En 2019 y 2021, respectivamente, la EMA y el ministerio de salud, Health Canada, revisaron el etiquetado/ficha técnica de los ISRS e IRSN para advertir que se habían notificado casos de disfunción sexual de larga duración con síntomas que persistían tras interrumpir el tratamiento con estos fármacos [7, 8].

En cambio, la FDA no ha respondido a la petición de 2018. Por ello, en mayo de 2024, Public Citizen demandó a la agencia por su falta de acción [9]. En esta demanda, Public Citizen representó

al Dr. Antonei B. Csoka, uno de los científicos que presentó la petición.

La demanda alega que la FDA se ha comportado ilegalmente al no actuar en relación con la petición y pide al Tribunal que obligue a la FDA a emitir una decisión sobre la petición. "La FDA tiene que actuar a tiempo para informar al público sobre los riesgos asociados al uso de estos medicamentos", dijo Michael Kirkpatrick, abogado del Grupo de Litigios de Public Citizen y abogado principal en el caso.

### Qué hacer

Si padece una enfermedad mental, pruebe la terapia conductual. Los ISRS y los IRSN se deben reservar para los casos graves.

Si está tomando actualmente un ISRS, IRSN u otro antidepresivo, no disminuya la dosis ni deje de tomarlo sin consultar a su médico.

Si experimenta síntomas de disfunción sexual y está utilizando o ha utilizado ISRS o IRSN en el pasado, no tema hablar de ello con su médico.

Llame a su médico o busque ayuda médica de urgencia, según proceda, si está tomando un ISRS o IRSN y presenta signos y síntomas del síndrome de la serotonina, como confusión, fiebre alta, presión arterial elevada, taquicardia o rigidez muscular.

### Referencias

1. Healy D, Bahrck AS, Ben-Sheetrit J, et al. Citizen petition: Sexual side effects of SSRIs and SNRIs. *Int J Risk Saf Med*. 2018;29(3-4):135-147.
2. Drug profile for SSRIs. Last reviewed April 30, 2024. <https://www.worstpills.org/monographs/view/53>. Accessed August 5, 2024.
3. Food and Drug Administration. Depression medicines. September 2019. <https://www.fda.gov/media/132665/download>. Accessed August 5, 2024.
4. Eli Lilly and Company. Label: fluoxetine (PROZAC). August 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/018936%20s112lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/018936%20s112lbl.pdf). Accessed August 5, 2024.
5. Healy D, Le Noury J, Mangin D. Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases. *Int J Risk Saf Med*. 2018;29(3-4):125-134.
6. Simonsen AL, Danborg PB, Gøtzsche PC. Persistent sexual dysfunction after early exposure to SSRIs: Systematic review of animal studies. *Int J Risk Saf Med*. 2016;28(1):1-12.
7. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommendations on signals. June 11, 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac_en.pdf). Accessed August 5, 2024.
8. Health Canada. Summary safety review - selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) - assessing the potential risk of sexual dysfunction despite treatment discontinuation. August 5, 2021. <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR00254>. Accessed August 5, 2024.
9. Public Citizen. Press release: FDA sued over inaction on citizen petition. May 20, 2024. <https://www.citizen.org/news/fda-sued-over-inaction-on-citizen-petition/>. Accessed August 5, 2024.

## Ácidos grasos poliinsaturados omega 3: los resúmenes de características del producto (RCP) minimizan el riesgo de fibrilación auricular dependiente de la dosis

(*Omega-3 polyunsaturated fatty acids: dose-dependent risk of atrial fibrillation downplayed in the SmPCs*)

*Prescrire International* 2024; 33 (262): 211

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** omega 3, efectos adversos de omega 3, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, etilo de icosapento, fibrilación auricular

- La información publicada por las autoridades de salud europeas y francesa se enfoca en el mayor riesgo de fibrilación auricular cuando se toma una dosis de 4 g por día de ácidos grasos omega 3. El riesgo es, de hecho, dosis-dependiente y aumenta a partir de una dosis de 1 g por día.

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (incluyendo el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico) se encuentran en los alimentos, sobre todo en los pescados grasos (como el salmón y el atún) [1]. En la UE, se autorizó un producto que contiene *etilo de icosapento*, un éster etílico del ácido eicosapentaenoico, bajo la marca comercial Vazkepa, en una dosis de alrededor de 2 g por día. Tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable [2]. En Francia, se han autorizado diferentes productos que contienen ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en dosis de 2 a 4 cápsulas blandas (es decir, de 2 g a 4 g) por día para tratar algunos tipos de hipertrigliceridemia, cuando las intervenciones en la dieta no logran controlar los niveles de triglicéridos en sangre. En la Unión Europea, se revocó su autorización como medida de prevención secundaria cardiovascular después de un infarto del miocardio, dado que no se ha demostrado su eficacia en esa situación. Los productos que contienen ácidos grasos poliinsaturados omega 3 también se comercializan como suplementos dietéticos [1,3,4].

**El aumento del riesgo de fibrilación auricular a partir de 1 g por día, conocido desde 2021.** Además del hecho de que no se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 aporten ningún beneficio clínico para la prevención cardiovascular primaria o secundaria, estos también pueden provocar trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), acné, eccema, elevación de las transaminasas hepáticas y, en ocasiones, hemorragias graves. En 2022, *Prescrire* reportó los resultados de revisiones sistemáticas con metaanálisis, publicadas en 2021, que mostraban un aumento del riesgo de fibrilación auricular o *flutter* auricular con una dosis diaria de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de a partir de 1 g en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares en comparación con quienes recibían un placebo; con dosis más altas, el riesgo era aproximadamente un 50% mayor que con el placebo [1,5].

**Riesgo “es más alto con una dosis de 4 g” diaria: redacción ambigua que se repitió en el RCP.** El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha evaluado los datos de otros dos metaanálisis con resultados similares, que se publicaron en 2021 y 2022. En 2023, el PRAC llegó a la conclusión de que el riesgo de fibrilación auricular era dependiente de la dosis y “*el más alto con una dosis de 4 g*” por día de ácidos grasos poliinsaturados omega 3. En una comunicación dirigida a los profesionales de la salud, preparada por las farmacéuticas interesadas y aprobada por la EMA y la

Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM), el aumento del riesgo con la dosis de 1 g no se menciona en el resumen principal, sino únicamente en la sección de “Antecedentes” [6-9].

Los cambios en los resúmenes de las características del producto (RCP) y los prospectos de los productos en cuestión (Omacor, Vazkepa) aprobados a nivel europeo consisten en las siguientes adiciones: “*aumento dependiente de la dosis del riesgo de fibrilación auricular en los pacientes (...) tratados con ésteres etílicos de ácidos omega 3 en comparación con un placebo. El riesgo observado es mayor con una dosis de 4 g por día*”. Esta redacción no aclara que el riesgo empieza a aumentar a partir de una dosis de 1 g por día [10].

El PRAC también recomendó a los profesionales de la salud que informen a los pacientes sobre los síntomas que indican fibrilación auricular (“*mareos leves, astenia, palpitaciones, o disnea*”) y que, si ocurre, se debería descontinuar el tratamiento permanentemente [3,6,9].

**En la práctica,** dado que no se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 sean eficaces para la prevención cardiovascular, no existe justificación para exponer a los pacientes a sus efectos adversos, los cuales incluyen un riesgo dependiente de la dosis de fibrilación auricular, que puede causar un accidente cerebrovascular. Para los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, una dieta variada de tipo mediterráneo ofrece más beneficios para la salud que estos productos [1]. La comunicación aprobada por la EMA y la ANSM no es suficientemente informativa y no protege adecuadamente a los pacientes, ya que eclipsa el hecho de que el riesgo de fibrilación auricular aumenta a partir de una dosis de 1 g por día.

### Referencias

1. “Oméga-3: fibrillations et flutters auriculaires” *Rev Prescrire* 2022; 42 (466): 596-597.
2. “Icosapent ethyl (Vazkepa) in cardiovascular prevention” *Prescrire Int* 2023; 32 (245): 33-35.
3. ANSM “RCP + notice-Omacor” 2 March 2022 + 1 March 2024 + “RCP + notice-Esters éthyliques d’acides oméga 3 EG labo conseil” 28 September 2020 + 29 January 2024.
4. “Omega-3 fatty acids after myocardial infarction: authorisations revoked in the European Union” *Prescrire Int* 2020; 29 (214): 106.
5. “Patients ayant une hyperlipidémie” + “Acides gras oméga-3 polyinsaturés” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
6. ANSM “Esters éthyliques d’acides oméga-3: risque accru et dose-dépendant de fibrillation auriculaire (ou atriale) chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires - Lettre aux professionnels de santé” November 2023: 3 pages.
7. Lombardi M et al. “Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials” *Eur Heart J Cardiovasc Pharma cother* 2021; 7 (4): e69-e70.
8. Yan J et al. “The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis?” *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29 (suppl 1): zwac056.186.
9. EMA - PRAC “Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25 - 28 September 2023”

29 September 2023 + “PRAC assessment report - Omega-3-acid esters - PSUSA/00010312/202301” 22 July 2023: 134 pages.

10. CMDh “Omega 3 acid ethyl esters - CMDh scientific conclusions and grounds for variation amendments - PSUSA 00010312 - version française” October 2023: 6 pages.

**Fexolinetant. La FDA agrega una advertencia sobre la rara aparición de lesiones hepáticas graves con el uso de Veozah (fezolinetant) para los sofocos debidos a la menopausia**

FDA, 12 de septiembre de 2024

<https://www.fda.gov/media/181965/download?attachment>

Suspenda el medicamento si aparecen signos y síntomas de lesión hepática.

**¿Qué situación preocupante de seguridad está anunciando la FDA?**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) advierte que Veozah (fezolinetant), un medicamento utilizado para tratar los sofocos debidos a la menopausia, puede causar lesiones hepáticas poco frecuentes, pero graves. Si hay signos y síntomas que sugieren una lesión hepática, suspender el medicamento podría prevenir que la lesión empeore y potencialmente restablecer la función del hígado a la normalidad.

**¿Qué está haciendo la FDA?**

Agregamos una advertencia sobre el riesgo de daño hepático a la advertencia existente sobre valores elevados en los análisis de sangre del hígado y los análisis de sangre del hígado requeridos en la información farmacológica de Veozah. Realizamos esta actualización después de revisar un informe posterior a la comercialización de un paciente con valores elevados en los análisis de sangre del hígado, así como signos y síntomas de lesión hepática después de tomar el medicamento durante aproximadamente 40 días. También agregamos nuevas recomendaciones para pacientes y profesionales de atención médica sobre cómo aumentar la frecuencia de los análisis de sangre del hígado, agregar análisis mensuales durante los próximos dos meses después de comenzar con Veozah y luego a los tres, seis y nueve meses del tratamiento como ya se recomendó. La información farmacológica actualizada también les indica a los pacientes que deben suspender el medicamento de inmediato y comunicarse con el profesional de atención médica que lo recetó si aparecen signos y síntomas de lesión hepática.

**¿Qué es Veozah (fezolinetant) y cómo puede ayudarme?**

Veozah (fezolinetant) es un medicamento recetado no hormonal aprobado en mayo de 2023 para reducir la frecuencia y la gravedad de los sofocos moderados a graves causados por la menopausia. El medicamento pertenece a una clase de fármacos llamados antagonistas del receptor de neuroquinina 3 (NK3). Funciona para restablecer el equilibrio entre las hormonas de estrógeno y una sustancia química cerebral llamada neuroquinina B (NKB) al bloquear las actividades del receptor NK3, cuya función es el control de la temperatura corporal desde el cerebro.

**¿Qué deben hacer los pacientes y los padres/madres/cuidadores?**

Los pacientes deben dejar de tomar Veozah de inmediato y comunicarse con su profesional de atención médica que les recetó el medicamento si experimentan signos y síntomas que sugieran problemas hepáticos. Estos incluyen sentirse más cansado de lo habitual; náuseas; vómitos; picazón inusual; heces de color claro; coloración amarillenta de los ojos o la piel, llamada ictericia; orina oscura; hinchazón en el área del estómago o vientre, llamada abdomen; o dolor en la parte superior derecha del abdomen. Su profesional de atención médica le realizará análisis de sangre antes de comenzar a tomar Veozah y durante el tratamiento para verificar y controlar cómo está funcionando el hígado. Hable con su profesional de atención médica sobre los riesgos y beneficios de tomar Veozah y converse sobre cualquier pregunta o inquietud que pueda tener, incluso sobre posibles tratamientos alternativos.

**¿Qué deben hacer los profesionales de atención médica?**

Los profesionales de atención médica deben realizar análisis de la función hepática antes de recetar Veozah, luego cada mes durante los primeros tres meses después de que los pacientes comienzan el tratamiento y luego a los seis y a los nueve meses del tratamiento. Al prescribir Veozah, informe a los pacientes sobre el riesgo de posibles valores elevados en los análisis de sangre del hígado que pueden ocurrir durante el tratamiento y el riesgo poco frecuente, pero grave de lesión hepática. También debe advertirles sobre la necesidad de realizarse análisis de sangre del hígado con regularidad. Converse sobre los signos y síntomas de lesión hepática e indique a los pacientes que suspendan Veozah de inmediato y se comuniquen con el profesional de atención médica que les recetó el medicamento si presentan estos síntomas en cualquier momento durante el tratamiento.

**¿Qué ha descubierto la FDA?**

Revisamos un caso posterior a la comercialización\* de lesión hepática grave en un paciente que experimentó síntomas de fatiga, náuseas, picazón, ojos y piel amarillos, heces de color claro y orina oscura dentro de los 40 días luego de comenzar a tomar Veozah. Los valores del análisis de sangre del hígado del paciente estaban elevados, incluidas las enzimas hepáticas y los niveles de bilirrubina anormales. Después de suspender el medicamento, los síntomas del paciente desaparecieron gradualmente y los valores de los análisis de sangre volvieron lentamente a la normalidad.

**La FDA emite una advertencia sobre una lesión hepática rara, pero grave, provocada por el uso de fezolinetant (Veozah) para los sofocos debidos a la menopausia** (*FDA Issues Warning About Rare But Serious Liver Injury With The Use Of Fezolinetant [Veozah] For Hot Flashes Due To Menopause*)  
*Worst Pills, Best Pills. 16 de septiembre de 2024*  
<https://www.worstpills.org/e-alerts/view/146>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags: tratamiento de la menopausia, fezolinetant, sofocos por la menopausia, efectos adversos del fezolinetant, toxicidad hepática, antagonista de los receptores de la neuroquinina 3**

El 12 de septiembre de 2024, la FDA emitió una advertencia de seguridad [1] para las personas que toman el medicamento oral fezolinetant (Veozah) [2] para el tratamiento de los sofocos causados por la menopausia, ya que este medicamento puede causar lesiones hepáticas raras pero graves. La FDA recomendó que las personas que tomaran este fármaco y experimentaran síntomas de lesión hepática —como sentirse inusualmente cansado, presentar vómitos, náuseas, heces de color claro, picor inusual, ictericia (coloración amarillenta en los ojos o la piel), orina oscura e hinchazón o dolor en el abdomen— dejaran de tomarlo inmediatamente y se pusieran en contacto con su médico.

Aprobado en mayo de 2023, el fezolinetant es un fármaco no hormonal para tratar los síntomas vasomotores (sofocos) de moderados a graves causados por la menopausia [3]. El fezolinetant es un antagonista de los receptores de la neuroquinina 3; bloquea un receptor en el cerebro que interviene en la regulación de la temperatura corporal. A diferencia de la terapia hormonal para los síntomas vasomotores, el fezolinetant solo está aprobado para el tratamiento de los sofocos, y no para otros síntomas de la menopausia. Se toma por vía oral en comprimidos de 45 miligramos (mg) una vez al día. Según el comunicado de seguridad de la FDA, hasta mayo de 2024 se dispensaba fezolinetant a unos 28.700 pacientes en farmacias minoristas de EE UU.

En el número de mayo de 2024 de la revista *Worst Pills, Best Pills News* [4], el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen designó al fezolinetant como fármaco de "No usar", porque sus limitados beneficios para los síntomas vasomotores no compensaban los problemas de seguridad ya conocidos, como dolor abdominal, diarrea, insomnio, dolor de espalda, sofocos y valores elevados en los análisis hepáticos de sangre [5].

La nueva advertencia de la FDA se suma a una advertencia general sobre los niveles elevados en sangre de una enzima del hígado conocida como transaminasa hepática, que se incluyó en la información para la prescripción cuando se aprobó el fármaco. En aquel momento, la FDA exigía análisis de sangre para evaluar la función hepática de los pacientes antes de iniciar el tratamiento y a los tres, seis y nueve meses de haberlo iniciado. Actualmente, la FDA exige análisis de sangre mensuales durante los tres primeros meses de tratamiento y, posteriormente, a los seis y nueve meses de tratamiento. Si los niveles de los análisis de sangre para el hígado alcanzan una cantidad determinada o superan el límite superior del valor normal de la prueba, el medicamento no se debe iniciar o se debe suspender inmediatamente.

La nueva advertencia se basa en un caso posterior a la

comercialización que se notificó a la base de datos del Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la FDA. Según la FDA, un paciente con valores sanguíneos hepáticos normales, antes del tratamiento, presentó valores elevados y síntomas de lesión hepática grave a los 40 días de empezar a tomar fezolinetant [6]. Tras suspender el medicamento, los síntomas del paciente desaparecieron gradualmente, y los valores sanguíneos hepáticos anormales volvieron a la normalidad.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen recomienda no utilizar fezolinetant para el tratamiento de los síntomas vasomotores causados por la menopausia. Si ya está tomando este medicamento, asegúrese de que le realicen los análisis de sangre hepáticos de seguimiento durante los tres primeros meses de tratamiento, y de nuevo a los seis y nueve meses de tratamiento, y de que su médico le haya informado los signos y síntomas de lesión hepática. Si experimenta signos y síntomas que puedan indicar problemas hepáticos, deje de tomar fezolinetant inmediatamente y póngase en contacto con su médico.

Para ver la alerta de la FDA, visite el siguiente enlace:  
<https://www.fda.gov/media/181764/download?attachment>.

Para leer nuestra reciente revisión de fezolinetant (Veozah) para el tratamiento de los sofocos (síntomas vasomotores), visite el siguiente enlace:  
<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1595>.

Notifique cualquier efecto adverso relacionado con fezolinetant (Veozah) al programa MedWatch de la FDA, llamando al 1-888-463-6332 o visitando <https://www.fda.gov/MedWatch>.

## Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA adds warning about rare occurrence of serious liver injury with use of Veozah (fezolinetant) for hot flashes due to menopause. September 12, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due>. Accessed September 12, 2024.
2. Astellas Pharma US. Label: fezolinetant (VEOZAH). August 2024. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/216578s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216578s003lbl.pdf). Accessed September 12, 2024.
3. Food and Drug Administration. FDA approves novel drug to treat moderate to severe hot flashes caused by menopause. May 12, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-drug-treat-moderate-severe-hot-flashes-caused-menopause>. Accessed September 12, 2024.
4. Do not use fezolinetant (VEOZAH) for the treatment of hot flashes (vasomotor symptoms). May 2024. *Worst Pills, Best Pills News*. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1595>. Accessed September 12, 2024.
5. Astellas Pharma US. Label: fezolinetant (VEOZAH). August 2024. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/216578s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216578s003lbl.pdf). Accessed September 12, 2024.

6. Food and Drug Administration. FDA adds warning about rare occurrence of serious liver injury with use of Veozah (fezolinetant) for hot flashes due to menopause. September 12,

2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due>. Accessed September 12, 2024.

## inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2. **Resumen de la revisión de seguridad: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina)**

(Summary Safety Review - Sodium-glucose Cotransporter-2 [SGLT2] Inhibitors [canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin]) - Health Canada

<https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1724175682293>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags: SGLT2, tratamiento de la diabetes, cetoacidosis diabética, cirugía y SGLT2, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina**

Evaluación del riesgo potencial de que pacientes adultos con diabetes tipo 2 tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) experimenten un episodio de cetoacidosis diabética o una prolongación de la cetoacidosis a pesar de suspender el tratamiento.

Health Canada revisó los siguientes riesgos potenciales de los inhibidores de SGLT2 que se utilizan para tratar a pacientes adultos con diabetes tipo 2:

- una prolongación de la cetoacidosis (CAD) a pesar de suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2 como parte del tratamiento estándar de la CAD
- episodios de cetoacidosis (CAD) después de una cirugía a pesar de haber suspendido temporalmente el tratamiento (interrupción temporal del tratamiento) antes de los procedimientos quirúrgicos

La revisión de seguridad realizada por Health Canada no pudo descartar un posible efecto de clase de los SGLT-2 para el riesgo de prolongación de la CAD a pesar de haber suspendido el tratamiento con los mismos, como parte del tratamiento estándar de la CAD en pacientes adultos con diabetes tipo 2. La revisión de Health Canada también identificó varios casos de CAD después de una cirugía en pacientes a los que se había suspendido el tratamiento temporalmente 2 días o menos antes de la cirugía.

Para reducir el riesgo potencial de episodios de CAD, Health Canada recomienda suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2 al menos 3 días antes de una cirugía u otros procedimientos invasivos que requieran ayuno prolongado.

Health Canada está en conversaciones con los fabricantes para actualizar y ajustar la monografía canadiense del producto (CPM) para los inhibidores de SGLT2 e incluir una advertencia sobre el riesgo de prolongación de la CAD a pesar de suspender el tratamiento como parte del manejo estándar de la CAD en pacientes adultos con diabetes tipo 2, y una recomendación suspender temporalmente el tratamiento antes de un procedimiento quirúrgico. Health Canada también informará a los profesionales de la salud sobre estas actualizaciones a través de una comunicación en Health Product InfoWatch.

## Hallazgos de la revisión de seguridad

- Health Canada revisó la información que surgió de las búsquedas en la base de datos de Canada Vigilance y en la literatura científica.
- la prolongación de la CAD después de suspender el tratamiento con inhibidores de la SGLT2 como parte del manejo estándar de la CAD
  - o Health Canada revisó 167 casos (144 canadienses y 23 internacionales) de CAD en pacientes adultos con diabetes tipo 2 tratados con inhibidores de SGLT2 en los que se había suspendido el tratamiento al sospechar o confirmar la CAD (67 en pacientes tratados con empagliflozina, 31 que tomaban dapagliflozina y 69 en tratamiento con canagliflozina). Veintiséis de los 167 casos (3 canadienses) procedían de la literatura publicada.
  - o La cetoacidosis diabética se prolongó en más de la mitad de los casos canadienses a pesar de suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2.
  - o La cetoacidosis diabética duró 18 días en un paciente canadiense que tomaba dapagliflozina. Hubo 6 casos canadienses de CAD que duraron más de 10 días en pacientes que tomaban canagliflozina, incluyendo un caso en el que la CAD duró 21 días. No hubo casos de CAD que duraran más de 10 días en pacientes tratados con empagliflozina.
  - o La revisión de Health Canada no pudo confirmar que hubiera un vínculo definitivo entre el uso de inhibidores de SGLT2 y la prolongación de la CAD a pesar de suspender el tratamiento porque la presencia de otros factores, como enfermedad hepática o renal preexistente, ingesta restringida de alimentos, estrés por la cirugía, deshidratación y otros medicamentos, podrían haber estado involucrados en la prolongación de la CAD. Sin embargo, no se pudo descartar un posible vínculo.
- Incidencia de CAD después de suspender el tratamiento antes de una cirugía programada
  - o Health Canada revisó 44 casos (10 canadienses y 34 internacionales) que se habían publicado en la literatura y describían casos de CAD tras una cirugía en pacientes adultos con diabetes tipo 2 que tomaban inhibidores de SGLT2 y a los que se había suspendido el tratamiento temporalmente antes de la cirugía (22 en pacientes que tomaban empagliflozina, 7 en pacientes tratados con dapagliflozina y

15 en pacientes que tomaban canagliflozina). Cuarenta y uno de los 44 casos revisados fueron en pacientes que suspendieron el tratamiento con inhibidores de SGLT2 dos días o menos antes de la cirugía (20 de los 22 pacientes que tomaban empagliflozina, 6 de los 7 pacientes que tomaban dapagliflozina y todos los pacientes que tomaban canagliflozina).

- o No se encontró ninguna relación entre el número de días que se suspendió el tratamiento con inhibidores de SGLT2 antes de la cirugía y la aparición de CAD.
- o Health Canada también revisó 5 estudios epidemiológicos que indicaron que suspender temporalmente el tratamiento con inhibidores de SGLT2 durante un período más prolongado antes de la cirugía puede reducir en un 30-50% el riesgo de episodios de CAD después de la cirugía. Sin embargo, ninguno de estos estudios investigó el momento óptimo para suspender temporalmente el tratamiento con inhibidores de SGLT2 antes de la cirugía y hubo limitaciones en el estudio.
- o Según la farmacología de los inhibidores de SGLT2, es razonable suspender el tratamiento al menos 3 días antes de la cirugía u otro procedimiento invasivo que requiera ayuno prolongado para garantizar que hay tiempo suficiente para que el fármaco sea eliminado del cuerpo.

### Conclusiones y acciones

- Si bien no se pudo confirmar de forma definitiva que haya un vínculo, la revisión que ha hecho Health Canada de la información disponible no pudo descartar un posible efecto de clase de los inhibidores de la SGLT2 en el riesgo de que se prolongue la CAD a pesar de suspender el tratamiento como parte del tratamiento estándar en pacientes adultos con diabetes tipo 2.
- La revisión que ha hecho Health Canada de la información disponible también identificó una serie de episodios CAD después de una cirugía en pacientes adultos con diabetes tipo 2

que tomaban inhibidores de SGLT2 en los que el tratamiento se suspendió temporalmente 2 días o menos antes de la cirugía.

- Para reducir el riesgo potencial de episodios CAD, Health Canada recomienda suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2 al menos 3 días antes de la cirugía u otros procedimientos invasivos que requieran ayuno prolongado, lo que es coherente con las recomendaciones de las asociaciones canadienses e internacionales de diabetes y la FDA de EE UU. Health Canada también recomienda monitorear la presencia de CAD después de la cirugía o el procedimiento, y que la decisión de reiniciar el tratamiento con inhibidores de SGLT2 la tome el profesional de la salud.
- Health Canada está en comunicación con los fabricantes para actualizar y ajustar el prospecto para los inhibidores de SGLT2 para incluir una advertencia sobre el riesgo de prolongación de la CAD a pesar de suspender el tratamiento como parte del manejo estándar de la CAD en pacientes adultos con diabetes tipo 2, y una recomendación para la suspensión temporal del tratamiento antes de un procedimiento quirúrgico.
- Health Canada también informará a los profesionales de la salud sobre estas actualizaciones a través de una comunicación de Health Product InfoWatch.
- Health Canada alienta a los consumidores y profesionales de la salud a informar sobre cualquier efecto secundario relacionado con el uso de inhibidores de SGLT2 y otros productos de salud al Programa de Vigilancia de Canadá .  
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html>
- Health Canada continuará monitoreando la información de seguridad relacionada con los inhibidores de SGLT2, como lo hace para todos los productos de salud que hay en el mercado canadiense, para identificar y evaluar los posibles daños. Health Canada tomará las medidas adecuadas y oportunas si se identifican nuevos riesgos para la salud.

## Reacciones Adversas

### Lesión hepática inducida por fármacos en América Latina: experiencia de 10 años de la Red Latinoamericana de DILI (LATINDILI) (*Drug-induced Liver Injury in Latin America: 10-year Experience of the Latin American DILI (LATINDILI) Network*)

Bessone, Fernando et al.

*Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2024 (de libre acceso en inglés)

[https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(24\)00605-0/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(24)00605-0/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** medicamentos hepatotóxicos, DILI idiosincrásica, lesión hepática por medicamentos

### Resumen

**Antecedentes y objetivos:** América Latina es una región de gran interés para estudiar la presentación clínica de la lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos (DILI). Se presentan los resultados de un análisis exhaustivo de los pacientes incluidos en la red LATINDILI durante una década.

**Métodos:** Se analizaron los datos demográficos, la presentación clínica, los hallazgos histológicos y el desenlace de los casos de DILI reclutados prospectivamente por la red LATINDILI. Los fármacos sospechosos se clasificaron según la clasificación anatómica, terapéutica y química (*Anatomical Therapeutic Chemical classification*). La causalidad se evaluó utilizando la escala Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM).

**Resultados:** En total, se analizaron 468 casos de DILI idiosincrásica (62% mujeres; edad media, 49 años). Predominó la lesión hepatocelular (62%); la ictericia estuvo presente en el 60%

de los pacientes y el 42% fueron hospitalizados. De los casos, el 4,1% tuvo un desenlace fatal y 24 pacientes (12%) desarrollaron DILI crónica. Las clases de fármacos más comunes fueron antiinfecciosos sistémicos (31%), agentes musculoesqueléticos (12%), agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (11%) y suplementos dietéticos y herbarios (9%). Cabe destacar que ninguno de los pacientes con DILI debido a antibacterianos o inmunosupresores tuvo un desenlace fatal. De hecho, la ley de Hy demostró tener un valor predictivo específico del fármaco, con los fármacos antituberculosos, nimesulida y suplementos dietéticos y herbarios asociados con el peor desenlace, mientras que la DILI causada por amoxicilina-clavulanato, nitrofurantoína

y diclofenaco, que cumplieron la ley de Hy, no tuvo un desenlace fatal.

**Conclusión:** Las características de la DILI en América Latina son comparables a otros registros prospectivos. Sin embargo, el patrón de fármacos responsables de la DILI difiere. Se observó una incidencia creciente con el uso de suplementos dietéticos y herbarios, con alta tasa de mortalidad, y también de nimesulida y nitrofurantoína. Por lo tanto, las políticas de salud pública deben crear conciencia sobre los posibles efectos adversos de estos compuestos.

## Hepatotoxicidad inducida por fármacos, suplementos herbales y dietéticos en Latinoamérica

Roxana Tabakman

*Medscape*, 27 de agosto de 2024

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5912838>

El análisis del Registro Latinoamericano de Hepatotoxicidad (LATINDILI) muestra que, a lo largo de una década, aumentó la incidencia y mortalidad por casos de daño hepático inducido por fármacos (nimesulida y nitrofurantoína), suplementos herbales y dietéticos (HDS) [1].

LATINDILI (*Network Drug-induced liver injury in Latin America*) es un registro prospectivo que identifica casos idiosincrásicos de daño hepático inducido por fármacos y recopila datos demográficos detallados, parámetros clínicos y de laboratorio, información imagenológica e histológica. Tiene la misma estructura que el registro español en cuanto a criterios de inclusión, recogida de datos y evaluación de causalidad.

El nuevo estudio incluye todos los casos de daño hepático inducidos por fármacos registrados en LATINDILI desde su inicio en 2012 hasta julio de 2022, excluyendo aquellos relacionados con la dosis, así como reexposiciones y segundos episodios. Son 468 casos (62% mujeres, edad media de 49 años), de los cuales 42% fueron hospitalizados, 4,1% tuvieron un desenlace fatal y 12% de los pacientes desarrollaron daño hepático crónico inducido por fármacos. Un total de 121 fármacos diferentes fueron responsables de esto y se evidenció el predominio de lesión hepatocelular (62%).

El Dr. Fernando Bessone, profesor titular de la Facultad de Ciencias Médicas y jefe del Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Provincial del Centenario, de la Universidad Nacional de Rosario, en Argentina, es el líder del proyecto. Consultado por Medscape en español, comentó que el fármaco con más menciones es el mismo que apareció con mayor frecuencia en los registros internacionales, salvo India y Japón, que tienen situaciones diferentes.

El Dr. Bessone destacó también que la nitrofurantoína y la minociclina estuvieron a la cabeza de los fármacos que producían hepatitis autoinmune, pero acotó que una de las diferencias más interesantes fue con los suplementos herbales.

"La lesión hepática por fármacos es una enfermedad que hasta hace poco tiempo había sido muy mal estudiada, porque los casos graves no son muy frecuentes, afortunadamente", detalló el Dr. José Luis Calleja, jefe de Servicio de Gastroenterología y

Hepatología del Hospital Universitario Puerta de Hierro y Catedrático de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, en España, que no participó del trabajo. Señaló también que, hace años, se vio que la mejor información es la de la práctica real, a través del registro de este tipo de pacientes.

El Dr. Calleja agregó que las causas por las cuales se produce esta lesión hepática en distintas zonas geográficas del mundo no son exactamente iguales, y que este tipo de registros deberían ser una oportunidad para que las autoridades regulatorias revisaran la indicación de algunos fármacos y la autorización comercial de otros. "Pero tienen menos peso para las autoridades del que querríamos que tuvieran", lamentó.

### Los más frecuentes, los más graves, los que están en aumento

El responsable más frecuente (12%) del daño hepático inducido por fármacos fue la combinación antibiótica de amoxicilina-ácido clavulánico. "Si bien su manifestación es muy ruidosa, no suele ocasionar reacciones graves", relativizó el Dr. Bessone. "Produce formas colestáticas de mucha picazón, ictericia, pero baja tasa de internación". El especialista argentino añadió también que es una combinación antibiótica de amplio espectro muy utilizada y que cuando se dividen los casos por la cantidad de prescripciones, el valor de daño hepático inducido por fármacos no es tan alto.

La nitrofurantoína también está entre los que con mayor frecuencia causa daño hepático. Aunque ninguna de las personas que desarrolló daño hepático inducido por fármacos antimicrobianos progresó a un desenlace fatal, recomendó verlo muy de cerca. "Especialistas en urología y nefrología prescriben este antibiótico, pero en forma silente, con transaminasemia asintomática, sin ictericia, traicionadamente, puede llevar al paciente a la cirrosis hepática".

Un artículo previo del equipo describió 23 casos de daño hepático inducido por fármacos por nitrofurantoína, tres de España y veinte de Latinoamérica [2]. El Dr. Bessone atribuyó esa diferencia numérica de casos a que en España está aprobada para utilizarse por no más de 15 días, en infecciones gramnegativo resistentes; en cambio, en Latinoamérica, se la usa por meses como profilaxis de reinfecciones en pacientes, sobre todo mujeres con infecciones urinarias recurrentes.

A la nimesulida, fármaco con 3% de los casos en Latinoamérica, el Dr. Bessone le puso el adjetivo de "temerario". Este fármaco nunca se usó en EE UU, se retiró del mercado en España en 2002 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) restringió su uso en 2012. El experto argentino se quejó de esta mera restricción europea a tratamiento cortos: "Nosotros encontramos una forma fulminante y varias formas severas dentro de los primeros 15 días. No entiendo cómo más de 50 países todavía la comercializan", declaró.

Coincidió el Dr. Calleja: "La nimesulida es un antiinflamatorio que hace mucho tiempo y en otras partes del mundo se ha prohibido. Se ha retirado precisamente por ser muy frecuentemente causa de lesiones hepáticas y haber otras alternativas farmacológicas para el mismo tratamiento de la fiebre y de los síntomas generales".

En la mayoría de los países de Latinoamérica, excepto Argentina, la nimesulida se sigue usando a pesar de que investigaciones previas del mismo grupo ya habían alertado que este antiinflamatorio tiene una alta tasa de formas severas, graves, fulminantes, que terminan en trasplante de hígado con alta mortalidad [3].

El Dr. Bessone comentó que el registro les permitió ver que, a lo largo de los años, la combinación antibiótica de amoxicilina-ácido clavulánico se mantiene en el primer lugar, pero las otras fuentes de daño hepático inducido por fármacos se modificaron. Diez años atrás, los antiinflamatorios como diclofenaco y nimesulida ocupaban el segundo lugar, y después los fármacos antibacilares, antituberculosos y nitrofurantoina. Antes los suplementos herbales no aparecían dentro de los primeros diez causantes de daño hepático "hoy, los suplementos herbales están en segundo lugar".

Para el Dr. Callejas este es otro aspecto interesante del registro latinoamericano, que también se comparte con lo que pasa en España. La alerta de la utilización de suplementos herbales y alimentarios como causa creciente de lesión hepática.

### Suplementos herbales para bajar de peso

En el registro latinoamericano, los suplementos herbales y dietéticos están entre los diez más frecuentes (9,0%) y presentan la tasa más alta (14%) de insuficiencia hepática aguda grave (IHAG).

En esta cohorte, los productos a base de hierbas asociados a daño hepático se ingirieron principalmente para adelgazar y sin prescripción médica. La percepción social engañosa de que los suplementos herbales y dietéticos no tienen efectos nocivos, junto con el aumento de casos de daño hepático inducido por estos productos a lo largo de los últimos años, es interpretado por el equipo de autores como evidencia de que la incidencia de lesión hepática asociada a suplementos herbales podría incluso estar subreportada en Latinoamérica.

El mismo equipo publicó en 2022 un artículo centrado en el análisis de la hepatotoxicidad por suplementos herbales y dietéticos en la región, en el que mostraron que es más grave y que tiene mayor probabilidad de muerte/trasplante hepático que el daño inducido por los fármacos convencionales. Afecta principalmente a mujeres jóvenes, se manifiesta principalmente

con lesión hepatocelular y se asocia con una mayor frecuencia a reexposición accidental [4].

"Nos quedamos impactados por las formas graves, que estuvieron asociadas fundamentalmente a tres suplementos herbales", dijo el Dr. Bessone.

El producto herbario más frecuente (21%) fue *Camellia sinensis* o té verde. "El té verde da mucho miedo", expresó el experto argentino. Aclaró que no se refiere a aquellas infusiones provenientes de fábricas que tienen un control de calidad, sino a comprimidos de origen dudoso. "Como la cúrcuma", comparó el Dr. Bessone, no aquel que se usa en la cocina, sino el que se vende en comprimidos: "Hay gente que toma tres comprimidos por día y hay descripciones de hepatitis fulminante".

Frente a la gravedad de los casos, el Dr. Bessone declaró no estar de acuerdo con que se le recomiende a una persona té verde o cúrcuma para que baje de peso.

El segundo suplemento de la lista fue *Garcinia cambogia* (14%), todos los casos fueron reportados en Argentina.

El tercer lugar lo ocuparon los productos Herbalife (9,5%), aunque el investigador dejó en claro que el último caso de daño hepático inducido por fármacos con este producto se reportó en el año 2012: "En su momento fue causa de hepatitis, incluso hepatitis autoinmunes que mejoraron con corticoides, pero ya hace más de diez años no se reportan más casos de Herbalife, así que la empresa seguramente encontró la causa", observó el Dr. Bessone.

Explicó que la toxicidad de estas hierbas no proviene de las propias plantas, sino de ingredientes contaminantes. En la mayoría de los países, los productos a base de hierbas no se someten a la supervisión y los requisitos que se exigen a los fármacos de prescripción para demostrar su calidad, eficacia y seguridad. En estos casos, el diagnóstico de daño hepático inducido por suplementos herbales es particularmente desafiante, por la falsa percepción de seguridad por parte de los consumidores y médicos, la ingesta de productos con múltiples ingredientes, la adulteración o el etiquetado incorrecto de los productos.

"Yo creo que eso debería hacer también reflexionar a las autoridades reguladoras para que tengan un control más relevante y ofrezcan información a los pacientes, más en la línea con lo que está produciendo todo esto", enfatizó el Dr. Calleja. Se refirió también a los suplementos "de gimnasio" que están viéndose como causa creciente de lesión hepática, incluso mortal, en los registros de EE UU y Europa.

### Suplementos para el rendimiento en el gimnasio

Responsables de uno de cada 20 casos de daño hepático inducido por fármacos en el registro latinoamericano, los esteroides anabólicos androgénicos (AAS) solo están en la lista poco atrás de la combinación de fármacos antituberculosos (5,8%). Aunque la mayoría (87%) de pacientes eran hombres, en esta cohorte de LATINDILI se informó daño hepático inducido por esteroides anabólicos androgénicos en varias pacientes femeninas. De hecho, una paciente de 54 años que utilizó halodrol para la

hipertrofia muscular, sin afecciones hepáticas subyacentes, falleció por insuficiencia hepática aguda.

Entre los esteroides anabólicos androgénicos destaca estanozolol, que representa el 74% de los casos de esteroides anabólicos androgénicos-daño hepático inducido por fármacos. Es un fármaco que no está aprobado, pero, como menciona el Dr. Bessone, "se consigue en internet y lo traen a su casa". Alertó que lo consumen mucho en los gimnasios, lo mezclan con suplementos vitamínicos y, aunque figura como suplemento dietético, es un componente hormonal.

"Estanozolol es temerario, no solamente porque hace que un chico joven de 18 años pueda agarrarse una tremenda hepatopatía con daño renal, sino que también puede causar depresión, hipotrofia testicular, cambios en los huesos, desarrollo de tumores hepáticos, un montón de efectos adversos que son realmente muy temibles", informó el Dr. Bessone.

Diez años atrás, el mismo equipo publicó el análisis de 25 casos y fueron los primeros en describir una forma grave con insuficiencia renal asociada [5].

### Deber de las y los médicos, y de la sociedad

En opinión del Dr. Callejas, es probable que a la hora de prescribir las y los médicos estén conscientes de los efectos secundarios más frecuentes de los fármacos, y la toxicidad hepática raramente es frecuente, incluso en estas medicaciones de la lista.

Las estatinas, por ejemplo, son una causa de toxicidad hepática. "El médico tiene que estar informado de que esto es una posibilidad, no para dejar de prescribir estatinas, que tienen otros efectos beneficiosos, sino para reconocer cuando eso ocurre y saber lo que tiene que hacer".

También el Dr. Bessone opinó que los médicos no tienen que ser toxicólogos, pero sí deben conocer los compuestos que causan más toxicidad y estar atentos. Subrayó que hay fármacos que se pueden seguir mediante estudios de laboratorio, como las estatinas, pero los que tienen un mecanismo inmunoalérgico, como amoxicilina-ácido clavulánico, son muy difíciles de seguir. O los anticonvulsivantes que, a la tercera semana, pueden súbitamente iniciar daño fulminante sin aviso.

Al solicitársele que diera un ejemplo de lo que se puede prevenir, indicó: "Cuando tienen un paciente en tratamiento con

nitrofurantoína, yo le diría que haga un estudio cada dos meses de transaminasas".

El patrón de fármacos responsables de daño hepático en Latinoamérica, diferente al de otros países, pone de manifiesto la importancia de los registros prospectivos como herramientas de salud pública. También destaca la deficiencia regulatoria y de control en la región, ya que los causantes de daño hepático inducido por fármacos comunes en Latinoamérica ya no se utilizan o se retiraron de otros mercados y debería haber un control más cercano y estricto de los esteroides anabólicos en los gimnasios [1].

El equipo de autores afirmó que también tendría que haber más comunicación al público. El Dr. Bessone lamentó que, si bien en los congresos hay mucha difusión entre médicos y cada tanto salen notas periodísticas, al poco tiempo la gente lo olvida. Por ello, el especialista destaca que el trabajo de comunicación debe ser permanente.

Los doctores Bessone y Callejas han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

### Referencias

1. Bessone F, Hernandez N, Medina-Caliz I, García-Cortés M, y cols. Drug-induced Liver Injury in Latin America: 10-year Experience of the Latin American DILI (LATINDILI) Network. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 9 Jul 2024:S1542-3565(24)00605-0. doi: 10.1016/j.cgh.2024.06.030. PMID: 38992407.
2. Bessone F, Ferrari A, Hernandez N, Mendizabal M, y cols. Nitrofurantoin-induced liver injury: long-term follow-up in two prospective DILI registries. *Arch Toxicol.* Feb 2023;97(2):593-602. doi: 10.1007/s00204-022-03419-7. PMID: 36416910.
3. Bessone F, Hernandez N, Mendizabal M, Ridruejo E, y cols. Serious liver injury induced by Nimesulide: an international collaborative study. *Arch Toxicol.* Abr 2021;95(4):1475-1487. doi: 10.1007/s00204-021-03000-8. PMID: 33759010.
4. Bessone F, García-Cortés M, Medina-Caliz I, Hernandez N, y cols. Herbal and Dietary Supplements-Induced Liver Injury in Latin America: Experience From the LATINDILI Network. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Mar 2022;20(3):e548-e563. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.011. PMID: 33434654.
5. Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Stephens C, y cols. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther.* Ene 2015;41(1):116-25. doi: 10.1111/apt.13023. PMID: 25394890.

### Nueva evidencia de que los medicamentos para el TDAH aumentan el riesgo cardiovascular

*(New Evidence That ADHD Medications Increase Cardiovascular Risk)*

*Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2024*

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1624>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags:** trastorno de atención con hiperactividad, TDAH, riesgo cardiovascular del tratamiento de la TDAH, metilfenidato, Aptensio, Concerta, Contempla, Daytrana, Jornay, Metadate, Methylin, Quillichew, Quillivant, Relexxii, Ritalin, atomoxetina, Strattera, lisdexanfetamina, Vyvanse

Dos estudios observacionales recientes respaldan una preocupación existente desde hace tiempo, de que el uso de medicamentos estimulantes del sistema nervioso central para

tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, un riesgo que puede persistir incluso después de que los pacientes dejen de tomar el fármaco. Estos medicamentos incluyen el metilfenidato (Aptensio, Concerta, Contempla, Daytrana, Jornay, Metadate, Methylin, Quillichew, Quillivant, Relexxii, Ritalin y genéricos), la atomoxetina (Strattera y genéricos) y la lisdexanfetamina (Vyvanse y

genéricos).

### Los medicamentos estimulantes para tratar el TDAH

Los medicamentos estimulantes se han utilizado durante mucho tiempo para tratar los síntomas del TDAH en niños, adolescentes y adultos. Han demostrado una eficacia limitada, aunque incierta, especialmente cuando se utilizan junto con psicoterapia y otras intervenciones no farmacológicas, incluyendo la formación de los padres y profesores de niños distraídos e hiperactivos [1-5].

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen clasifica la mayoría de los medicamentos para el TDAH como de Uso Limitado o No Usar, dependiendo de los ingredientes activos y de la edad del paciente (desaconsejamos el uso de estos fármacos en preescolares) [6]. Dado que el diagnóstico del TDAH es incierto debido a la falta de biomarcadores para el trastorno, recomendamos pedir una segunda opinión antes de iniciar un tratamiento médico.

Los medicamentos estimulantes utilizados para tratar el TDAH presentan numerosos problemas de seguridad. La información para la prescripción incluye una advertencia de caja negra, la advertencia más seria emitida por la FDA. Para la mayoría de los estimulantes, estas advertencias de caja negra se refieren al uso indebido, que puede conducir a trastornos por abuso de sustancias (incluyendo adicción y sobredosis) [7, 8]. En el caso de la atomoxetina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, la advertencia de caja negra es relativa a la ideación suicida en niños y adolescentes [9].

Otros problemas de seguridad habituales (frecuencia de al menos el 5% en los ensayos clínicos y mayor frecuencia en comparación con el placebo) de medicamentos ampliamente utilizados para el TDAH incluyen dolor abdominal superior, disminución del apetito, dolor de cabeza, sequedad de boca, náuseas, insomnio, ansiedad, mareos, pérdida de peso, irritabilidad, hiperhidrosis (sudoración excesiva), fatiga, estreñimiento, disfunción eréctil y vacilación urinaria.

Entre los problemas menos frecuentes se encuentran el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, los síntomas psicóticos o maníacos, la agresividad, el priapismo (erecciones prolongadas) y el retraso del crecimiento. Dado que muchos de estos efectos adversos y precauciones están relacionados con la función cardiovascular, son importantes los estudios de seguimiento a largo plazo; el uso de estimulantes para el TDAH suele comenzar en la infancia y se puede prolongar hasta bien entrada la edad adulta [10].

### Nuevos estudios observacionales

Un estudio publicado en 2024 en JAMA Psychiatry analizó si el uso de medicamentos para el TDAH se asociaba con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como cardiopatía isquémica (obstrucción de las arterias del corazón), enfermedad cerebrovascular (derrame cerebral), hipertensión (presión arterial alta), insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad tromboembólica y enfermedad arterial [11]. Los investigadores utilizaron las bases de datos nacionales de diagnóstico y tratamiento de Suecia para identificar a 278.027 individuos de entre 6 y 64 años que, en algún momento entre 2007 y 2020, tuvieron un nuevo diagnóstico o prescripción de TDAH. Con esas bases de datos, los investigadores construyeron un estudio

de casos y controles que comparó a 10.388 individuos que llegaron a desarrollar un diagnóstico cardiovascular (casos) con 51.672 individuos emparejados (por sexo, edad y momento del primer diagnóstico de TDAH) que no desarrollaron dicha enfermedad (controles).

El estudio reveló que un año o menos del uso de medicamentos para el TDAH no se asociaba a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, pero el tiempo adicional tomando dichos medicamentos sí aumentaba significativamente ese riesgo. El aumento del riesgo fue de aproximadamente un 4% por año de uso del medicamento a lo largo de los 14 años de seguimiento, y de un 8% por año en los tres primeros años de exposición. El análisis se ajustó en función del nivel educativo, las condiciones médicas (como la diabetes) y las condiciones psiquiátricas (como la ansiedad, la depresión y los trastornos por abuso de sustancias, incluyendo la adicción a los productos del tabaco).

El estudio de JAMA Psychiatry reveló además que el aumento del riesgo cardiovascular se debía principalmente a un mayor riesgo de hipertensión y enfermedad arterial, y no a otras enfermedades cardiovasculares. Otro hallazgo digno de mención fue que el uso de atomoxetina solo se asoció con un mayor riesgo cardiovascular durante el primer año de uso. Las limitaciones de este estudio son que se trató de un estudio observacional y no de un ensayo aleatorizado, por lo que no pudo establecer la relación causa-efecto. Tampoco se corrigió la gravedad del TDAH ni la dieta, el ejercicio ni otros factores del estilo de vida que influyen en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

En un segundo estudio publicado en 2024 en la revista del Colegio Estadounidense de Cardiología (Journal of the American College of Cardiology) [12] se utilizaron datos de un registro nacional de adultos daneses (con una mediana de edad de 31-33 años) que consumían por primera vez medicamentos para el TDAH (principalmente metilfenidato, atomoxetina y lisdexanfetamina), entre 1998 y 2020. Los pacientes identificados se dividieron en tres grupos de exposición a los fármacos: (1) consumidores anteriores que solo surtieron sus recetas de estimulantes en los primeros seis meses (n=26.357), (2) los que surtieron sus recetas en los meses 6-12 con solo una o menos dosis de estimulantes al día (n=31.211) y (3) los que consumieron más de una dosis al día durante los meses 6-12 (n=15.696). Un cuarto grupo de comparación de controles, sin TDAH ni prescripciones para estimulantes, se emparejaron por sexo y por mes y año de nacimiento (n=145.456).

Los resultados evaluados durante un período de hasta 10 años (la mediana del período de seguimiento fue de 6,5 años) tras el inicio del tratamiento fueron el síndrome coronario agudo (cardiopatía isquémica), el derrame cerebral y la insuficiencia cardíaca. Los aumentos del riesgo absoluto (en comparación con los controles) de cualquiera de los resultados cardiovasculares fueron mayores en el grupo de mayor exposición (más de una dosis al día), con un 3,9%, y menores en los que interrumpieron el fármaco en un plazo de seis meses, con un 3,0%, aunque no se observaron diferencias significativas solo para el síndrome coronario agudo. Cuando los análisis se extendieron hasta cinco años adicionales, incluyendo la consideración de la exposición acumulativa a los estimulantes a lo largo del tiempo, estos patrones de riesgo cardiovascular elevado en general, y más o menos proporcional a la dosis, persistieron.

Un comentario adjunto que elogiaba en general el estudio de la revista del Colegio Estadounidense de Cardiología señalaba que "era improbable que se realizara un ensayo clínico aleatorizado para confirmar los efectos cardiovasculares de los estimulantes". El comentario concluía que los efectos cardiovasculares nocivos de tales medicamentos eran reales, pero difíciles y caros de detectar en el contexto de un ensayo clínico, por lo que los pacientes individuales y sus médicos debían tenerlos plenamente en cuenta antes y durante el tratamiento con tales fármacos.

### Qué hacer

Si usted ha recibido tratamiento con medicamentos estimulantes para lidiar con los síntomas del TDAH, sea proactivo para proteger su salud cardiovascular, lo que incluye informar a sus médicos sobre su historial completo de uso de estimulantes. Los problemas de salud cardiovascular deberían influir en la decisión inicial de usar estimulantes para tratar el TDAH y pueden tener importancia clínica durante muchos años, después de que se haya interrumpido el uso de estimulantes.

### Referencias

1. Boesen K, Paludan-Müller AS, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 2. Art. No.: CD012857.
2. Lopez PL, Torrente FM, Ciapponi A, et al. Cognitive-behavioral interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD010840.
3. Castells X, Blanco-Silvente L, Cunill R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD007813.

4. Cândido RCF, Menezes de Padua CA, Golder S, Junqueira DR. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 1. Art. No.: CD013011.
5. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012069.
6. *Worst Pills Best Pills News*. A guide to treatment for ADHD in children and adolescents. December 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1439>. Accessed August 2, 2024.
7. Teva Pharmaceuticals. Label: dextroamphetamine saccharate, amphetamine aspartate, dextroamphetamine sulfate and amphetamine sulfate (ADDERALL). October 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/011522s0451bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/011522s0451bl.pdf). Accessed August 2, 2024.
8. Janssen Pharmaceuticals. Label: methylphenidate HCL (CONCERTA). October 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/021121s0491bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021121s0491bl.pdf). Accessed August 2, 2024.
9. Lilly USA. Label: atomoxetine (STRATTERA). January 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/021411s0501bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021411s0501bl.pdf). Accessed August 2, 2024.
10. Zhang L, Li L, Andell P, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder medications and long-term risk of cardiovascular diseases. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(2):178-187.
11. *Ibid*.
12. Holt A, Strange JE, Rasmussen PV, et al. Long-term cardiovascular risk associated with treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(19):1870-1882.

### Antibióticos orales y riesgo de reacciones adversas cutáneas graves a medicamentos.

(*Oral Antibiotics and Risk of Serious Cutaneous Adverse Drug Reactions*)

Lee EY, Gomes T, Drucker AM, et al.

*JAMA* 2024;332(9):730–737. doi:10.1001/jama.2024.11437

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** RAMc, macrólidos, sulfonamidas, cefalosporinas, nitrofurantoina, fluoroquinolonas, penicilinas

### Puntos clave

**Pregunta:** Los antibióticos orales que se prescriben con frecuencia ¿conllevan diferentes riesgos de reacciones adversas a medicamentos de tipo cutáneo (RAMc) que acarrearán una visita a urgencias o una hospitalización?

**Hallazgos:** En este estudio anidado de casos y controles, basado en la población, que abarca dos décadas, la sulfonamida y las cefalosporinas conllevaban el mayor riesgo de RAMc graves en relación con los macrólidos, seguidos de la nitrofurantoina, las penicilinas y las fluoroquinolonas.

**Significado:** Todos los antibióticos orales comúnmente prescritos se asocian con un mayor riesgo de reacciones adversas graves de tipo cutáneo en comparación con los macrólidos, siendo las sulfonamidas y las cefalosporinas los que conllevan el mayor riesgo

### Resumen

**Importancia:** Las reacciones adversas de tipo cutáneo graves a medicamentos (cADR) son reacciones de hipersensibilidad que

pueden poner en peligro la vida y que afectan la piel y los órganos internos. Los antibióticos son una causa reconocida de estas reacciones, pero ningún estudio ha comparado los riesgos relativos entre las distintas clases de antibióticos.

**Objetivos:** Explorar el riesgo de reacciones adversas graves asociadas con los antibióticos orales que se prescriben con frecuencia y caracterizar los resultados en los pacientes hospitalizados por esas reacciones.

**Diseño, entorno y participantes:** Estudio de casos y controles anidado que utiliza bases de datos institucionales de la población de adultos de 66 años o más que recibieron al menos un antibiótico oral entre 2002 y 2022 en Ontario, Canadá. Los casos fueron aquellos que hicieron una visita al departamento de emergencias (ED) o fueron hospitalizados por reacciones adversas graves dentro de los 60 días posteriores a la prescripción, y cada caso se emparejó con hasta 4 controles que no lo hicieron.

**Exposición:** Varias clases de antibióticos orales.

**Mediciones y resultados principales:** Estimación mediante regresión logística condicional de la asociación entre diferentes

clases de antibióticos orales y RAMc graves, utilizando macrólidos como grupo de referencia

**Resultados:** Durante el período de estudio de 20 años, identificamos a 21.758 adultos mayores (edad media, 75 años; 64,1% mujeres) que fueron atendidos en el servicio de urgencias o fueron hospitalizadas por reacciones adversas graves después de recibir terapia con antibióticos y 87.025 controles emparejados que no lo hicieron.

En el análisis primario, las sulfonamidas (odds ratio ajustado [aOR], 2,9; IC 95%, 2,7-3,1) y las cefalosporinas (aOR, 2,6; IC 95%, 2,5-2,8) se asociaron más fuertemente con RAMc graves en comparación con los macrólidos. Fueron evidentes asociaciones adicionales con nitrofurantoína (aOR, 2,2; IC 95 %, 2,1-2,4), penicilinas (aOR, 1,4; IC 95 %, 1,3-1,5) y fluoroquinolonas

(aOR, 1,3; IC 95 %, 1,2-1,4). La tasa bruta de consultas al servicio de urgencias u hospitalización por reacciones adversas fue más alta para las cefalosporinas (4,92 por 1.000 recetas; IC del 95 %, 4,86 a 4,99) y las sulfonamidas (3,22 por 1.000 recetas; IC del 95 %, 3,15 a 3,28). Entre los 2.852 casos de pacientes hospitalizados por RAMc, la duración media de la estancia hospitalaria fue de 6 días (rango intercuartílico, 3-13 días), el 9,6% requirió traslado a una unidad de cuidados críticos y el 5,3% murió en el hospital.

**Conclusión y relevancia:** Los antibióticos orales que se prescriben habitualmente se asocian a un mayor riesgo de reacciones adversas graves en comparación con los macrólidos; las sulfonamidas y las cefalosporinas son las que presentan el mayor riesgo. Los médicos deben utilizar preferentemente antibióticos de menor riesgo cuando sea clínicamente apropiado.

### Reacciones adversas de tipo cutáneo inducidas por antidiabéticos orales: revisión de la literatura y casos clínicos

(*Skin-Related Adverse Reactions Induced by Oral Antidiabetic Drugs—A Review of Literature and Case Reports*)

Kowalska J, Wrześniok D.

*Pharmaceuticals* 2024; 17(7):847. <https://doi.org/10.3390/ph17070847>

<https://www.mdpi.com/1424-8247/17/7/847> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4; sulfonilureas; inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

#### Resumen

La diabetes tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica cuya prevalencia es cada vez mayor en todo el mundo. La diabetes afecta la función de muchos órganos, incluyendo la piel. La farmacoterapia para la DM2 se basa principalmente en fármacos hipoglucemiantes orales. La estrategia terapéutica se elige teniendo en cuenta las características de cada paciente y sus comorbilidades.

Los fármacos antidiabéticos pueden inducir reacciones adversas de tipo cutáneo (RAMc) que varían en severidad desde un eritema leve hasta trastornos graves como el síndrome de DRESS, o el síndrome de Stevens-Johnson. Las RAMc pueden ser el resultado de una hipersensibilidad al fármaco, pero también pueden estar relacionados con el mecanismo de acción del fármaco o con la reactividad cruzada con fármacos de estructura similar.

En este trabajo se revisan las RAMc inducidas por fármacos antidiabéticos orales, considerando sus manifestaciones dermatológicas y posibles mecanismos patológicos. Se prestó especial atención a las afecciones dermatológicas específicas como el penfigoide ampolloso asociado a inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 o la gangrena de Fournier asociada al tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2.

El conocimiento de las manifestaciones dermatológicas de los RAMc es importante en la práctica clínica. El reconocimiento de una lesión cutánea resultante de una reacción adversa a un fármaco permite hacer un tratamiento adecuado, que en este caso se relaciona principalmente con la interrupción del fármaco. Esto es particularmente importante en el tratamiento de la DM2, ya que esta enfermedad tiene una alta prevalencia en los ancianos, que tienen un mayor riesgo de reacciones adversas a los medicamentos.

### La violencia debida al consumo de antidepresivos vuelve a ser ignorada por los psiquiatras

Peter C. Gøtzsche

*Mad in America*, 13 de agosto de 2024

<https://www.madinamerica.com/2024/08/violence-caused-by-antidepressants-ignored-once-again-by-psychiatrists/>

En 2015, seis psiquiatras del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Oxford, Reino Unido, publicaron el estudio “[Depresión y violencia: un estudio de población sueca](#)” [1] en *Lancet Psychiatry*.

Se trató de un estudio de población que incluyó a 47.158 personas con diagnóstico de depresión, emparejadas por edad y sexo con 898.454 controles de la población general.

Los autores descubrieron que “después del ajuste por factores de confusión sociodemográficos, la razón de probabilidades de un acto violento entre los consumidores de antidepresivos fue de 3,0 (IC del 95 %: 2,8-3,3) en comparación con los controles de la población general”.

Concluyeron que el riesgo de actos violentos aumentaba en individuos con depresión después del ajuste por factores familiares, sociodemográficos e individuales, y que las directrices clínicas deberían considerar incluir la recomendación

de evaluar el riesgo de violencia en ciertos subgrupos de pacientes con depresión.

También concluyeron que la asociación entre un diagnóstico de depresión y un acto violento era independiente de posibles factores de confusión. Esta conclusión no es válida porque no consideraron el factor de confusión más importante en sus análisis, el uso de medicamentos para la depresión. En la psiquiatría convencional es tabú incluso considerar que los medicamentos psiquiátricos pueden causar violencia hacia uno mismo y hacia los demás.

Cuando revisamos los informes de los estudios clínicos de los ensayos controlados con placebo, descubrimos que el riesgo de agresión [se duplicaba](#) con los antidepresivos (odds ratio 1,93, intervalo de confianza del 95% 1,26 a 2,95) [2]. Las descripciones de los pacientes incluían amenazas homicidas, ideación homicida, agresión, abuso sexual, amenaza de llevar un arma a la escuela, daños a la propiedad, golpes a objetos del hogar, agresión, conducta agresiva, amenazas verbales abusivas y agresivas, y beligerancia.

En estos ensayos, los eventos suicidas suelen omitirse omitirse o codificarse incorrectamente. Cuando el psiquiatra David Healy y yo revisamos los dos ensayos que llevaron a la aprobación de la fluoxetina en niños en EE UU, descubrimos que los eventos suicidas no solo faltaban en las publicaciones, sino también en los informes internos de los estudios presentados ante la FDA. Los precursores de la conducta suicida o la violencia se dieron con mayor frecuencia con la fluoxetina que con el placebo [3].

Mi grupo de investigación también realizó un metaanálisis de ensayos controlados con placebo en voluntarios (adultos sanos) utilizando eventos precursores definidos por la FDA.

Descubrimos que los ISRS y los IRSN [duplican el riesgo de daños](#) relacionados con el suicidio y la violencia, y el número necesario para tratar a una persona sana era solo 16 (intervalo de confianza del 95%: 8 a 100) [4].

En nuestra investigación no hubo factores de confusión, ya que la basamos en ensayos aleatorizados en los que solo un grupo recibió antidepresivos. Por lo tanto, está clarísimo que los antidepresivos aumentan el riesgo de violencia, pero los autores no citaron un análisis de 2010 de [1.937 casos de violencia](#) presentados ante la FDA, de los cuales 387 fueron homicidios [5]. El análisis demostró que la violencia se notificó con frecuencia con las pastillas para la depresión, los sedantes/hipnóticos, los fármacos para el TDAH y un fármaco para dejar de fumar que también afecta a la función cerebral.

Entonces, ¿qué dijeron los seis psiquiatras sobre la confusión? Escribieron: “Una posible implicación importante de nuestros hallazgos se relaciona con la interpretación de los datos de seguridad de los medicamentos antidepresivos. De manera anecdótica, los antidepresivos se han asociado con la autolesión y la violencia grave, lo que atrajo gran atención del público y de los medios de comunicación hace una década. [44](#) [6]. La reducción de la prescripción de antidepresivos a los jóvenes que siguió no logró reducir las tasas de autolesión, y la evidencia reciente sugiere que, en EE UU, las tasas de autolesión en realidad aumentaron. [45](#) [7]. Aunque nuestro estudio no se

relaciona directamente con la asociación entre los antidepresivos y la violencia, sugiere que un diagnóstico de depresión confundirá la interpretación de los efectos del tratamiento para la depresión sobre la violencia (y la autolesión). Por lo tanto, los datos de farmacovigilancia para los antidepresivos deben interpretarse con gran cautela”.

Los autores hablan de “evidencia anecdótica”, lo cual es una grave deshonestidad. La FDA ya informó en 2006 que las pastillas contra la depresión duplicaban el riesgo de suicidio, intentos de suicidio o preparación para el suicidio en personas menores de 25 años, basándose en ensayos controlados con placebo, y emitió una advertencia de recuadro negro.

El estudio al que hacen referencia los autores cuando afirman que una reducción del uso de antidepresivos condujo a un aumento de las autolesiones es totalmente poco fiable. No tenía sentido que los intentos de suicidio entre los jóvenes aumentaran después de que la FDA advirtiera que los fármacos antidepresivos pueden aumentar la conducta suicida. [Observé](#) que los autores utilizaban estadísticas complicadas con términos cuadráticos para demostrar su punto de vista, y que deberíamos fijarnos en los gráficos, que eran reveladores [8]. Los envenenamientos y los suicidios aumentaron notablemente entre los adolescentes cuando el uso de las pastillas comenzó a aumentar de nuevo.

Los autores escribieron que las intervenciones psicológicas podrían “potencialmente” ser beneficiosas para las personas con alto riesgo de suicidio. Esto no es sólo un beneficio potencial, es real. Los ensayos aleatorios han demostrado que la psicoterapia para pacientes que han intentado suicidarse [reduce a la mitad el riesgo](#) de otro intento de suicidio [9].

## Referencias

1. Fazel S, Wolf A, Chang Z, Larsson H, Goodwin GM, Lichtenstein P. Depression and violence: a Swedish population study. *Lancet Psychiatry*. 2015 Mar;2(3):224-32. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00128-X. PMID: 26236648; PMCID: PMC4520382.
2. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016 Jan 27;352:i65. doi: 10.1136/bmj.i65. PMID: 26819231; PMCID: PMC4729837.
3. Deadly Psychiatry and Organized Denial. By P. C. Gøtzsche . (Pp. 372; ISBN: 978-87-7159-623-6 Soft cover) Copenhagen: People's Press, 2015.
4. Bielefeldt AØ, Danborg PB, Gøtzsche PC. Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers. *J R Soc Med*. 2016 Oct;109(10):381-392. doi: 10.1177/0141076816666805. PMID: 27729596; PMCID: PMC5066537.
5. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS One*. 2010 Dec 15;5(12):e15337. doi: 10.1371/journal.pone.0015337. PMID: 21179515; PMCID: PMC3002271.
6. Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law. *PLoS Med*. 2006;3:e372. doi: 10.1371/journal.pmed.0030372
7. Lu CY, Zhang F, Lakoma MD. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *BMJ*. 2014;348:g3596. doi: 10.1136/bmj.g3596.
8. Gøtzsche PC. Study of study of changes in antidepressant use after FDA warnings is not reliable. *BMJ*. 2014 Oct 9;349:g5623. doi: 10.1136/bmj.g5623. PMID: 25300434.

9. Gøtzsche PC, Gøtzsche PK. Cognitive behavioural therapy halves the risk of repeated suicide attempts: systematic review. *J R Soc Med*.

2017 Oct;110(10):404-410. doi: 10.1177/0141076817731904. PMID: 29043894; PMCID: PMC5650127.

### Caftores: depresión, ansiedad, suicidio (*Caftors: depression, anxiety, suicide*)

*Prescrire International* 2024; 33 (162): 218

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags: ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor, tratamiento de la fibrosis quística, deterioro cognitivo atribuible a medicamentes, alteraciones del estado de ánimo por consumo de medicamentos, alteraciones de salud mental por medicamentos**

Existe una combinación de tres moduladores de CFTR (o “caftores”), *ivacaftor*, *tezacaftor* y *elexacaftor*, que se comercializa bajo la marca Kaftrio. Se usa para tratar la fibrosis quística, un trastorno genético provocado por las mutaciones en el gen CFTR. Se ha demostrado que esta terapia triple es eficaz a corto plazo, sobre todo para los síntomas respiratorios, en los casos de fibrosis quística con al menos una mutación F508del en el gen CFTR [1].

En 2023, un equipo de EE UU publicó los resultados de la revisión de los registros médicos de 148 adultos con fibrosis quística tratados con *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor*. Tras un promedio de aproximadamente dos años de tratamiento (de 5 a 43 meses), 31 pacientes habían participado en al menos una consulta médica por trastornos neuropsiquiátricos. En 16 de estos pacientes, la aparición o el empeoramiento de tales trastornos se atribuyó a la combinación de *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* [2].

Los trastornos fueron los siguientes: deterioro cognitivo (10 pacientes), como dificultad para expresar ciertas palabras, niebla mental, alteración de la memoria o problemas de atención/concentración; ansiedad (6 pacientes), incluyendo 2 con síntomas de pánico; depresión (6 pacientes); pensamientos suicidas (3 pacientes); síntomas hipomaniacos (3 pacientes); alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas (4 pacientes); fatiga (3 pacientes); así como preocupación sobre la imagen corporal con bulimia (2 pacientes), culpa del sobreviviente (2 pacientes), estrés por los cambios en la vida relacionados con la mejoría de la función pulmonar (2 pacientes), y disminución de la libido [2].

Quince pacientes recibieron psicotrópicos. Nueve redujeron la dosis de la combinación de caftores, uno cambió el momento del día en que la tomaba, y cuatro dejaron de tomarla (dos temporalmente y dos permanentemente) [2].

En 2022, otro equipo publicó un análisis de los registros médicos de 100 pacientes tratados con caftores, que mostró que 22 pacientes habían aumentado la dosis de los psicotrópicos que tomaban, habían añadido uno nuevo o habían cambiado el tratamiento psicotrópico. Veintitrés pacientes notificaron alteraciones del sueño nuevas. Dos pacientes abandonaron el tratamiento con caftores debido a insomnio, depresión o ansiedad [3].

No se ha establecido el mecanismo que subyace estos trastornos. Sin embargo, los caftores son lipofílicos y penetran fácilmente en el sistema nervioso central, donde también se encuentran los receptores de CFTR. Además, *in vitro*, se ha mostrado que los caftores se unen al subtipo 5HT<sub>2C</sub> de los receptores de serotonina [2,4].

**En la práctica**, es importante informar a los pacientes que los efectos adversos de los caftores pueden incluir alteraciones del estado de ánimo u otros trastornos de la salud mental.

### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio®) in cystic fibrosis with at least one delta F508 mutation from 6 years of age” *Prescrire Int* 2023; 32 (249): 151-152.
2. Baroud E et al. “Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor” *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 1920-1930 + Suppl.: 2 pages.
3. Zhang L et al. “Impact of elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis” *Ther Adv Respir Dis* 2022; 16: 10 pages.
4. Heo S et al. “Mental status changes during elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor therapy” *J Cyst Fibros* 2022; 21: 339-343.

### Ceftriaxona por vía subcutánea: necrosis cutánea grave (*Ceftriaxone by the subcutaneous route: severe skin necrosis*)

*Prescrire International* 2024; 33 (261): 190

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags: reacciones adversas cutáneas, agencia francesa de productos para la salud, necrosis cutánea, productos de administración subcutánea**

- En Francia, entre 1985 y 2022 se notificaron 18 casos de necrosis cutánea grave atribuidos a la inyección subcutánea de *ceftriaxona*. En 3 casos, los pacientes necesitaron tratamiento quirúrgico por la necrosis.

La *ceftriaxona* es un antibiótico cefalosporínico de “tercera generación” que se utiliza en forma inyectable [1,2]. En 2014, en la UE, el uso de productos que contienen *ceftriaxona* se restringió a las vías intravenosa e intramuscular. La vía

subcutánea dejó de estar autorizada por falta de evaluación en humanos. Sin embargo, en 2019, en Francia, la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) consideró que “*en algunas situaciones, el médico puede determinar que la administración subcutánea de ceftriaxona es indispensable (...) siempre que el paciente o su familia estén informados*” [1,3-5].

Un centro regional de farmacovigilancia francés realizó un estudio en el que examinó 18 informes de necrosis cutánea atribuida a la *ceftriaxona* inyectada por vía subcutánea, registrados en la base de datos de farmacovigilancia francesa entre 1985 y julio de 2022 [6].

Se analizaron 18 casos de necrosis cutánea. La media de la edad de los pacientes fue de 78,7 años, y aproximadamente tres cuartas partes eran mujeres [6]. La *ceftriaxona* se usó para tratar infecciones pulmonares, gastrointestinales y urinarias, o sepsis. En 16 pacientes, la *ceftriaxona* fue el único medicamento sospechoso. En 2 pacientes, la *ceftriaxona* se combinó con otro medicamento: un aminoglucósido o lidocaína. La dosis diaria fue de 1 g en el 44% de los pacientes y de 2 g en el 33%, es decir, cumplieron con la dosis recomendada en el resumen de las características del producto francés (RCP) del Rocephin (marca comercial) para uso intravenoso o intramuscular. La mayoría de los informes no especificó el disolvente utilizado para la dilución. En el envase de algunos productos que contienen *ceftriaxona* para administración intramuscular se suministra un disolvente, y a menudo contiene lidocaína porque la inyección intramuscular es dolorosa [7].

Dependiendo del caso, la necrosis se asoció con eritema, formación de ampollas o hematomas, u otras reacciones locales. Todos los casos fueron graves, y seis pacientes necesitaron ser hospitalizados o prolongar la hospitalización. Tres pacientes se sometieron a una cirugía [6].

La mediana del intervalo hasta la aparición de la necrosis cutánea fue de 4 días después del inicio de la exposición (desde el día de la inyección hasta 16 días después). En siete pacientes, la necrosis cutánea apareció el día de la primera inyección o al día siguiente [6].

El RCP francés de Rocephin (marca comercial) no advierte sobre los riesgos de la inyección subcutánea [7]. El mecanismo subyacente a la aparición de la necrosis sigue siendo desconocido. Los autores no especificaron el número de casos de necrosis registrados después de 2014 (fecha a partir de la cual la vía subcutánea dejó de estar autorizada en la UE) o después de

2019 (cuando la ANSM planteó la posibilidad de utilizar la vía subcutánea en determinadas situaciones).

**En la práctica.** La vía subcutánea: sólo en casos raros. Estas observaciones recuerdan que la *ceftriaxona* por vía subcutánea expone a los pacientes al riesgo de necrosis cutánea, además de los efectos adversos comunes a las otras vías de administración. Estos casos de necrosis suelen ser lo suficientemente graves como para requerir tratamiento quirúrgico. Son muy raras las situaciones clínicas que requieren tratamiento con antibióticos en las que la inyección subcutánea es la única vía factible y en las que la *ceftriaxona* es la mejor opción.

### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

- Prescrire Rédaction "Ceftriaxone par voie sous-cutanée: une pratique incertaine très peu évaluée" Rev Prescrire 2020; 40 (436): 107.
- Prescrire Rédaction "Céfalosporines" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
- Janosch L et al. "Enquête de pratique sur l'utilisation de la voie sous-cutanée pour administrer des antibiotiques en médecine ambulatoire" Infect Dis Now 2021; 51 (5) Suppl.: S50-S51.
- Forestier E et al. "Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPLIF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks" Clin Microbiol Infect 2015; 21 (4): 370-373.
- ANSM "Lettre aux professionnels de santé – Mise à jour de la lettre envoyée le 22 octobre 2019. Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques). Rappel sur les voies d'administration" November 2019. Published online at [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) 14 April 2021: 2 pages.
- Pecquet PE et al. "Skin necrosis after subcutaneously administered ceftriaxone: Cases notified to the French national pharmacovigilance database" Poster PS-011 Fundam Clin Pharmacol 2023; 37 (suppl.1): 97 + poster + abstract PS-011: full version 1 page.
- ANSM "RCP-Rocéphine 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM)" 10 November 2023 + "RCP-Rocéphine 1 g/3,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM)" 10 November 2023 + "RCP-Ceftriaxone Viatrix" 16 February 2022.

### Exposición a corticoesteroides en el útero: aumento del riesgo de infecciones graves durante el primer año de vida

*(In-utero exposure to corticosteroids: increased risk of serious infections during the first year of life)*

*Prescrire International* 2024; 33 (262): 215

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

#### Tags: medicamentos en el embarazo, fetotoxicidad, corticosteroides durante el embarazo, riesgo de infección

- Un estudio usó las bases de datos de servicios médicos taiwaneses, que incluían a aproximadamente dos millones de niños, para evaluar el riesgo de infecciones relacionadas con la exposición en el útero a un corticoesteroide, prescrito para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria asociada a la prematuridad. El riesgo de hospitalización por una infección grave durante el primer año de vida pareció ser un 25% mayor en los niños expuestos.

En las embarazadas con riesgo de parto prematuro antes de la semana 34 de gestación, el tratamiento con corticoesteroides (dos inyecciones intramusculares con 24 horas de diferencia) ha demostrado ser eficaz para prevenir la dificultad respiratoria en los recién nacidos [1]. ¿Aumenta el riesgo de infecciones en los niños expuestos en el útero? Un estudio publicado en 2023 evaluó este riesgo en niños de 3, 6 o 12 meses usando las bases de datos de servicios y seguros médicos taiwaneses.

Los autores definieron al grupo expuesto como los casos en los que un obstetra prescribió inyecciones prenatales de corticoesteroides. En Taiwán, se suele administrar *betametasona* por vía intramuscular (i.m.) (dos dosis de 12 mg con 24 horas de diferencia) o *dexametasona* i.m. (cuatro dosis de 6 mg con 12 horas de diferencia) [2].

#### Aproximadamente 45.000 embarazos expuestos a un corticoesteroide.

En este estudio, se identificaron aproximadamente dos millones de embarazos únicos de niños nacidos entre 2008 y 2019; 45.232 niños se habían expuesto en el útero a un tratamiento con corticoesteroides de este tipo. Alrededor de un 40% de los niños en el grupo expuesto nacieron a término, en comparación con el 95% en el grupo no expuesto [2].

El resultado de interés fue la incidencia de hospitalización de lactantes por una infección grave durante el primer año de vida

[2]. Los autores presentaron los resultados ajustados por numerosos factores de confusión relacionados con el embarazo o el parto, el recién nacido (incluyendo la edad gestacional y el peso al nacer), el lactante (seguimiento posnatal), los trastornos maternos y el nivel socioeconómico [2].

**Aumento del riesgo de infecciones graves durante el primer año de vida: septicemia, gastroenteritis, neumonía.** Se observó que el riesgo de hospitalización por una infección grave fue mayor en los niños expuestos a un corticoesteroide en el útero. En general, durante el primer año de vida, el riesgo relativo estimado por el cociente de riesgos ajustado (aHR) fue de 1,24 (intervalo de confianza de 95% [IC95] 1,16-1,32). Este riesgo excedente se observó en todas las franjas etarias estudiadas, es decir, en los meses 3,6 y 12 de vida, principalmente para septicemia, gastroenteritis aguda y neumonía [2]. En cuanto a otras infecciones graves, el número de casos identificados fue más bajo y los resultados fueron menos concluyentes (sobre todo para la pielonefritis), sin embargo, no se puede descartar un aumento del riesgo.

Se obtuvieron resultados similares con *betametasona* y *dexametasona*.

Además, se realizó un análisis de hermanos emparejados con 506.071 familias, en las que se comparó a 254.791 niños expuestos con 605.146 hermanos o hermanas que no fueron expuestos. Este análisis mostró que, en los niños expuestos, el

riesgo de hospitalización por septicemia durante los primeros 12 meses de vida es mayor, con un aHR de 1,65 (IC95 1,02-2,69) [2].

Se desconoce el mecanismo que causa el riesgo persistente de infección cuando el corticoesteroide ya no está presente en el organismo.

**En la práctica**, en 2024, cuando existe riesgo de parto prematuro, se ha demostrado que administrar un corticoesteroide a la madre es eficaz para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal. Sin embargo, esta intervención aumenta el riesgo de infecciones graves durante el primer año de vida; se desconoce el efecto después de este período. Cuando se considera que los riesgos relacionados con la prematuridad justifican que se administre un corticoesteroide a una embarazada, es importante informar a los futuros padres sobre el riesgo de que su hijo padezca una infección grave y recomendarles que estén especialmente alerta durante al menos el primer año de vida del niño.

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

1. Prescrire Editorial Staff "Risk of preterm delivery: a single course of antenatal corticosteroids" *Prescrire Int* 2010; **19** (108): 168-169.
2. Yao TC et al. "Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study" *BMJ* 2023; 382 (online): 19 pages + Supplementary materials Online Appendix: 21 pages.

### Corticoesteroides inhalados para el EPOC: infecciones pulmonares (*Inhaled corticosteroids in COPD: lung infections*)

*Prescrire International* 2024; 33 (261): 192

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags: riesgo de infección, budesónida, M. catarrhalis**

En 2023, un estudio que usó las bases de datos danesas de servicios médicos investigó el riesgo de infección pulmonar por *Moraxella catarrhalis* en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tratados con un corticoesteroide inhalado [1].

La bacteria *M. catarrhalis* es una de las causantes más frecuentes de las infecciones que provocan una exacerbación del EPOC [1,2]. En este estudio, se consideró si los pacientes tenían una infección sintomática por *M. catarrhalis* y habían sido hospitalizados o se les había prescrito antibióticos durante el período de 7 días antes a 14 días después de que un cultivo de las vías respiratorias bajas fuera positivo para *M. catarrhalis* [1].

La exposición a corticoesteroides se expresó en dosis equivalentes de *budesónida*. La exposición baja se definió como una dosis equivalente de *budesónida* menor a 328 microgramos por día; la exposición moderada como una dosis de entre 328 microgramos y 821 microgramos por día; y la exposición alta, como una dosis mayor a 821 microgramos por día [1].

En el estudio se incluyó a 18.867 pacientes con EPOC, de los cuales 521 tuvieron un cultivo positivo para *M. catarrhalis* durante la media del período de seguimiento de 332 días. 455 pacientes presentaron una infección sintomática como se definió

arriba; de ellos, 309 fueron hospitalizados y 258 recibieron una prescripción para un antibiótico [1].

Después de ajustar por varios factores de riesgo, los pacientes expuestos a las dosis más altas de un corticoesteroide inhalado tuvieron un riesgo hasta tres veces mayor de padecer una infección sintomática por *M. catarrhalis* que los pacientes no expuestos (cociente de riesgo [HR] 2,8; intervalo de confianza del 95% [IC95] 2,1-3,8; diferencia estadísticamente significativa). Incluso las dosis bajas se asociaron a un aumento del riesgo (HR 1,6; IC95 1,2-2,3) [1]. El riesgo pareció ser dependiente de la dosis.

**En la práctica**, este estudio nos recuerda que los corticoesteroides, incluso los inhalados, son inmunosupresores que conllevan un riesgo de infección. Un corticoesteroide inhalado reduce el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con la exacerbación del EPOC, pero dado el aumento del riesgo de infección, se debería usar solo para tratar los síntomas persistentes y en la dosis mínima eficaz.

#### Referencias

1. Johnsen RH et al. "Inhaled corticosteroids and risk of lower respiratory tract infection with *Moraxella catarrhalis* in patients with chronic obstructive pulmonary disease" *BMJ Open Respir Res* 2023; 10: e001726, 8 pages.
2. Prescrire Rédaction "Bronchopneumopathie chronique obstructive" *Premiers Choix Prescrire*, updated November 2022: 9 pages.

## Inflamación intraocular estéril asociada con faricimab (*Sterile Intraocular Inflammation Associated With Faricimab*)

Cozzi M, Ziegler A, Fasler K, Muth DR, Blaser F, Zweifel SA

*JAMA Ophthalmol.* Publicado en línea, 10 de octubre de 2024. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.3828

<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2824219> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags:** inyección ocular de faricimab, inyección intravítrea, efectos adversos de inyección intravítrea, inflamación intraocular

### Puntos clave

**Pregunta:** ¿Cuáles son algunas características y resultados de la inflamación intraocular estéril después de la inyección de faricimab?

**Hallazgos:** Un estudio de una serie de casos ocurridos en una institución durante 22 meses, 12 ojos de 7 pacientes presentaron inflamación intraocular asociada con inyecciones intravítreas de faricimab. Entre estos, dos ojos desarrollaron vasculitis retiniana; uno de dos ojos con vasculitis estuvo afectado por una forma oclusiva de vasculitis que involucraba tanto a arterias como a venas, con posterior falta de perfusión capilar macular y pérdida de visión irreversible clínicamente relevante.

**Significado:** Estos resultados sugieren la importancia de mantener una vigilancia constante para detectar una posible inflamación intraocular que amenace la visión después de la administración intravítrea de faricimab.

### Resumen

**Importancia:** Se realizan ensayos clínicos aleatorizados para establecer tanto la seguridad como la eficacia de los medicamentos. Sin embargo, la evidencia de eventos adversos asociados con estos medicamentos en el ámbito de la práctica clínica puede ser valiosa para generar hipótesis sobre problemas de seguridad menos comunes, incluso si no se puede determinar la causalidad.

**Objetivo:** Presentar y analizar casos de inflamación intraocular asociada con la terapia con faricimab en pacientes remitidos a una institución europea.

**Diseño, entorno y participantes:** Esta revisión de una serie de casos observacionales comenzó en abril de 2024. Los pacientes habían acudido a un único centro académico de referencia de tercer nivel ubicado en Suiza. Se incluyó en el análisis a los pacientes remitidos por inflamación intraocular poco después de recibir una inyección intravítrea de faricimab entre el 1 de junio de 2022 y el 5 de marzo de 2024.

**Exposición:** Faricimab, 6 mg (0,05 ml de una solución de 120 mg/ml), administrado para la degeneración macular neovascular relacionada con la edad o el edema macular diabético.

**Resultados y mediciones principales:** Se revisaron las historias sistémicas y oculares y los datos de imágenes disponibles. Se evaluaron los siguientes parámetros: agudeza visual medida con corrección habitual utilizando los gráficos del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética antes y después del evento; presión intraocular; síntomas del paciente; localización anterior, intermedia o posterior de la inflamación intraocular y presencia de vasculitis retiniana. Se revisaron imágenes multimodales que incluían fotografías de fondo de ojo en color, angiografías con fluoresceína, angiografías con verde de indocianina y tomografía de coherencia óptica.

**Hallazgos:** Se identificaron un total de 12 ojos de 7 pacientes (edad media [DE], 73,3 [16,7] años; 4 mujeres [57,1%]) durante 22 meses que presentaron inflamación intraocular no infecciosa después de haber recibido inyecciones intravítreas de faricimab. Entre estos casos, en 2 ojos, había vasculitis retiniana e inflamación anterior y posterior. Uno de los 2 ojos tenía una forma oclusiva de vasculitis de las arterias y venas, lo que provocó que no hubiera perfusión capilar en la macula posterior y un deterioro irreversible de la visión clínicamente relevante de 20/80 a 20/2000. Los ojos restantes se caracterizaron por una inflamación moderada del segmento anterior sin cambios sustanciales en la visión. El evento de inflamación intraocular ocurrió después de una mediana (rango intercuartílico) de 3,5 (2,0-4,3) inyecciones de faricimab. La mediana del intervalo (rango intercuartílico) entre la última inyección de faricimab y el diagnóstico de inflamación fue de 28 (24-38) días. Se detectó un aumento de la presión intraocular de 30 mm Hg o más en 3 ojos.

**Conclusiones y relevancia:** Esta serie de casos destaca la aparición de una inflamación intraocular rara, pero potencialmente grave, asociada con la terapia con faricimab. Aunque estos hallazgos no prueban causalidad y solo pueden generar hipótesis para futuras investigaciones, estos resultados sugieren la importancia de la vigilancia y el monitoreo continuos de los pacientes sometidos a terapia con faricimab para identificar y manejar rápidamente los posibles eventos adversos.

## Se ha vinculado el kratom líquido negro de OPMS a una muerte (*OPMS Black Liquid Kratom Linked to One Death*)

Kimberly Drake

HealthNews, actualizado el 29 de julio de 2024

<https://healthnews.com/news/opms-black-liquid-kratom-fda/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags: OPMS Black Liquid Kratom, consume de productos ilegales, kratom, muerte asociada a consumo de Kratom**

La FDA afirma que una persona murió y muchas otras experimentaron efectos adversos graves después de consumir el suplemento OPMS Black Liquid Kratom.

El kratom es una planta que se encuentra en el sudeste asiático y es conocida por sus efectos analgésicos y estimulantes. Contiene compuestos similares a los opioides y la FDA no ha aprobado el uso de kratom para tratar ningún problema de salud. Además, la Administración de Control de Drogas (DEA) clasifica al kratom como una "droga y sustancia química preocupante".

A pesar de no estar aprobados, los suplementos que contienen kratom se comercializan ilegalmente y se venden en línea y en algunas tiendas de minoristas. Según las estimaciones de la Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias (SAMHSA), 1,7 millones de residentes en EE UU consumieron kratom en 2021. Los consumidores pueden creer que los suplementos de kratom son seguros porque se derivan de una planta "natural".

Sin embargo, en una alerta al consumidor del 26 de julio, la FDA advirtió a los consumidores que no compren ni utilicen *Optimized Plant Mediated Solutions (OPMS) Black Liquid Kratom* después de que la Agencia recibiera informes de que una persona murió y varias otras experimentaron efectos graves para la salud después de consumir el suplemento a base de hierbas.

Los efectos adversos graves para la salud asociados con el producto incluyen toxicidad hepática, convulsiones y trastorno por consumo de sustancias.

Otros problemas de salud relacionados con *OPMS Black Liquid Kratom* incluyen adicción, problemas digestivos, síntomas de abstinencia, síndrome de piernas inquietas, problemas en la piel, aumento de la ansiedad, comportamiento agresivo, falta de energía e incapacidad para concentrarse.

La FDA dice que la etiqueta de *OPMS Black Liquid Kratom* muestra que el suplemento contiene alcaloides de kratom, mitragynina y 7-hidroxi-mitragynina (7-OH mitragynina).

Las personas que consumieron este producto y experimentaron un efecto adverso pueden informar el evento a la FDA a través de su sistema MedWatch.

Esta no es la primera vez que funcionarios de salud advierten a los consumidores sobre los peligros potenciales del uso de

kratom, ya que el compuesto se ha relacionado anteriormente con efectos adversos graves y docenas de muertes.

### ¿Se subestiman las muertes relacionadas con el kratom?

Según un estudio de 2023, la Asociación Estadounidense del Kratom informa que entre 10 y 16 millones de personas consumen kratom con regularidad, una cifra que supera con creces las estimaciones de la SAMHSA.

Para obtener más información sobre el posible impacto del kratom, los científicos que llevaron a cabo el estudio analizaron los datos del Sistema de Notificación de Efectos Adversos (FAERS) de la FDA para comparar los efectos adversos relacionados con el kratom con los producidos por otros productos naturales. Descubrieron que el número observado de muertes accidentales relacionadas con el kratom fue 63,1 veces mayor de lo esperado.

Además, el compuesto estaba fuertemente vinculado a la adicción y la abstinencia de drogas.

"Aunque se necesitan más investigaciones para evaluar la seguridad del kratom, los médicos y los consumidores deben tener en cuenta que la evidencia de la práctica clínica apunta a posibles amenazas a la seguridad", escribieron los autores del estudio.

Sin embargo, en un comunicado de prensa de 2023, Mac Haddow, miembro sénior en Políticas Públicas de la Asociación Estadounidense del Kratom (AKA), dijo: "El perfil de seguridad y adicción del kratom puro y sin adulterar está bien documentado por la ciencia y no se conoce ningún nivel de uso de kratom que pueda causar alguna fatalidad a menos que se consuma de manera irresponsable, se adultere con una droga tóxica o se use simultáneamente con una sustancia farmacológica mortal".

Haddow dice que los consumidores están "atrapados en la trampa de la FDA" que no cumple con su deber de regular el kratom de manera responsable.

La AKA apoya las medidas para desarrollar e implementar los estándares de la FDA para la fabricación y comercialización de productos de kratom, para así proteger a los consumidores.

Mientras tanto, la FDA, el Departamento de Justicia de EE UU, la Oficina de Aduanas y Protección Fronteriza de EE UU y otras agencias federales continúan combatiendo la venta ilegal de este compuesto no aprobado en EE UU, al rechazar los envíos de kratom y confiscar los productos de kratom.

**Metamizol y riesgo de agranulocitosis: conclusiones de la evaluación europea**

AEMPS, 6 de septiembre de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/metamizol-y-riesgo-de-agranulocitosis-conclusiones-de-la-evaluacion-europea/>

- El PRAC ha concluido que el beneficio de metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas
- Se refuerza la importancia de la detección temprana de los síntomas de agranulocitosis para disminuir el riesgo de complicaciones

Como continuación de la [nota de seguridad MHU \(FV\), 02/2024 del 14 de junio de 2024](#), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de las conclusiones de la evaluación realizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) del riesgo de agranulocitosis asociado al uso del metamizol (solo o en combinación con otros principios activos) [1].

En junio de 2024, la EMA inició una revisión de los medicamentos que contienen metamizol a requerimiento de la Agencia Finlandesa de Medicamentos. La revisión se debió a la solicitud del titular de la autorización de comercialización de la retirada del único producto autorizado que contiene metamizol en ese país, tras a la notificación de varios casos de agranulocitosis.

En base a la evaluación de toda la evidencia científica disponible, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la EMA, ha concluido que el beneficio de los medicamentos que contienen metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas y refuerza las medidas para facilitar la identificación temprana de los síntomas y el diagnóstico de la agranulocitosis. No obstante, la información disponible hasta el momento, no permite descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas o genéticas específicas.

Las conclusiones de la evaluación realizada por el PRAC, deberán ser ratificadas por el Grupo de Coordinación (CMDh, por sus siglas en inglés) de la EMA, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas.

La información actualizada se incorporará a la ficha técnica (información para profesionales sanitarios) y al prospecto (información para la ciudadanía) de los medicamentos que contienen metamizol, que se podrán consultar en el Centro de Información *Online* de Medicamentos de la AEMPS ([CIMA](#)).

Se recomienda a los profesionales sanitarios y a los pacientes, seguir las indicaciones que se exponen a continuación.

**Información para profesionales sanitarios**

- El tratamiento con metamizol puede causar agranulocitosis, una reacción adversa muy poco frecuente, pero potencialmente mortal, debido a las infecciones que pueden aparecer.
- La agranulocitosis no depende de la dosis administrada de metamizol y sus síntomas pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, incluso poco después de su finalización. También puede ocurrir en pacientes que han sido tratados previamente sin complicaciones.

- Los pacientes deben ser informados de que suspendan el tratamiento y busquen atención médica inmediata si presentan algunos síntomas sugestivos de agranulocitosis, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la región genital o anal. El uso del metamizol, al disminuir la fiebre, puede hacer que este síntoma pase desapercibido. De manera similar, en los pacientes que reciben terapia antibiótica, los síntomas pueden ser menos evidentes o estar enmascarados.
- Si los síntomas sugieren agranulocitosis, debe realizarse un hemograma completo de inmediato y suspender el tratamiento sin esperar a los resultados.
- El metamizol no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado previamente agranulocitosis por metamizol u otras pirazolonas o pirazolidinas (por ejemplo, medicamentos que contienen propifenazona<sup>2</sup>), ni en aquellos pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Debido a que la agranulocitosis puede desarrollarse de manera impredecible en cualquier momento del tratamiento, y al no demostrarse la efectividad de los controles de recuento sanguíneo, se ha eliminado la recomendación de llevar a cabo dicho control.

**Información para pacientes**

- El metamizol es un medicamento indicado para el tratamiento del dolor agudo moderado o intenso y la fiebre alta, que puede provocar agranulocitosis (descenso brusco de un tipo de células blancas, denominadas granulocitos, que son importantes para combatir las infecciones).
- La agranulocitosis, aunque es muy poco frecuente, es una reacción adversa grave que puede ser mortal porque favorece las infecciones.
- La agranulocitosis puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o poco después de finalizarlo, incluso si se ha utilizado previamente sin problemas.
- Si experimenta los siguientes síntomas, debe suspender el uso de metamizol y consultar a un médico de inmediato ya que podrían indicar una posible agranulocitosis: escalofríos, fiebre, dolor de garganta y úlceras dolorosas en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la región genital o anal. Su médico realizará un análisis para medir el nivel de células de la sangre.
- Si toma metamizol para la fiebre, algunos síntomas de la agranulocitosis pueden pasar desapercibidos.
- Si está recibiendo antibióticos, los síntomas típicos de la agranulocitosis pueden ser menos evidentes o estar

enmascarados, debido a que los antibióticos pueden reducir la manifestación de las infecciones y los síntomas característicos.

- Si alguna vez ha tenido agranulocitosis u otras alteraciones graves en el recuento sanguíneo después de haber sido tratado con metamizol u otros medicamentos de la misma clase, por

ejemplo, propifenazona<sup>2</sup>, no debe tomar nunca este medicamento.

1. Algi-Mabo, Metalgial, Nolotil, Metamizol EFG (monofármacos) y Buscopresc Compositum (asociado a escopolamina; anteriormente Buscapina Compositum)
2. Saridon comprimidos, Dolodens comprimidos recubiertos, Optalidon supositorios

### Pregabalina. El aumento de muertes relacionadas con el uso indebido de pregabalina detona una revisión

*(Rising deaths linked to pregabalin misuse sparks review)*

Scott Hesketh, Ian Shoesmith

BBC, 11 September 2024

<https://www.bbc.com/news/articles/c4gvr8d7lx8o>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags: pregabalina, abuso de pregabalina, promoción agresiva de pregabalina, muerte por consumo de pregabalina**

El fuerte aumento de las muertes relacionadas con el uso indebido de un fármaco que se prescribe con mucha frecuencia ha provocado una revisión del gobierno, según ha podido saber la BBC.

La pregabalina, dispensada más de nueve millones de veces en Inglaterra el año pasado, tiene la tasa de mortalidad de más rápido crecimiento de todos los medicamentos de venta con receta en el Reino Unido y se cita en un tercio de las muertes relacionadas con medicamentos, según la Oficina de Estadísticas Nacionales (ONS).

Una investigación de la BBC North West también encontró evidencia de que los distribuidores usaban aplicaciones (Apps) de mensajería encriptadas para vender tabletas e pregabalina por menos de £1.

El Consejo Asesor sobre el Uso Indebido de Medicamentos *The Advisory Council on the Misuse of Drugs*) "llevará a cabo una evaluación actualizada de los daños", dijo un portavoz del Ministerio del Interior, y agregó que el gobierno "consideraría sus hallazgos cuidadosamente".

Como fármaco controlado de Clase C desde 2019, es ilegal poseer pregabalina sin una receta válida, o proporcionársela a otras personas.

Cuando se usa según lo prescrito, la pregabalina es segura y eficaz en el tratamiento de problemas como la ansiedad, el dolor nervioso y la epilepsia, dijo el profesor Ian Hamilton, experto en adicciones de la Universidad de York.

Pero advirtió: "No sólo puede ser mortal en casos de sobredosis, sino que también la gente tiende a consumirla con otras drogas incluyendo heroína y alcohol".

El sitio web del NHS también afirma que algunos usuarios de pregabalina pueden volverse adictos [1].

Una madre afligida que descubrió a su hijo muerto en el suelo de su apartamento, rodeado de cajas de tabletas de pregabalina, dijo

a la BBC que creía que "todavía estaría aquí" si no hubiera sido por el medicamento.

La investigación de Alex Cottam encontró que el ingeniero de pruebas de software de 27 años había muerto por "intoxicación con múltiples drogas", incluyendo tres veces el límite seguro de pregabalina.

Según la ONS, en los cinco años hasta 2023, este medicamento aparecía nombrado en 1.625 certificados de defunción en Inglaterra y Gales, casi cuatro veces la cantidad registrada en los cinco años previos.

La ONS también confirmó que más del 90% de las personas que murieron por intoxicación con pregabalina tenían otras sustancias como opiáceos y alcohol en su sistema.

#### ¿Qué es la pregabalina y por qué puede ser peligrosa?

En declaraciones a la BBC en el tercer aniversario de la muerte de Alex, Michelle Cottam describió a su hijo como "encantador, inteligente y popular".

Michelle dijo que estaba segura de que no había tenido intención de quitarse la vida, una conclusión compartida por el forense que dictaminó que su muerte se debió a un "accidente" y no a un suicidio.

"Solo quería deshacerse de la ansiedad", explicó Michelle. "A veces no veía un futuro, pero eso se debía a que las drogas le hacían sentir así.

"No puedo evitar pensar todos los días que la pregabalina mató a mi hijo y que, si no fuera por ese medicamento, todavía estaría aquí".

Cuando era un adolescente, Alex sufrió la pérdida de su padre y pasó a luchar contra la depresión y la ansiedad.

"El médico dijo que no lo ayudaría mientras siguiera bebiendo o fumara cannabis, así que lo dejé todo", dijo Michelle.

"El médico decidió entonces tratar su ansiedad con pregabalina".

Alex empezó a tomar la medicación cuando tenía 25 años y, al principio, pareció ayudarlo.

Pero su madre dijo que "se volvió adicto" y empezó a aumentar su suministro comprando pregabalina en sitios web ilícitos.

Michelle dijo que Alex estuvo hospitalizado 12 veces en los dos años anteriores a su muerte.

A principios de 2021, se mudó de la casa de su familia a su propio apartamento.

Michelle dijo, rompiendo a llorar: "Un día, mi otro hijo, Jaydon, y yo fuimos allí. Oí que sonaba mi teléfono en su piso y me preocupé.

"Llamé a la policía y vinieron y lograron reventar la puerta.

"Me dijeron que no entrara, pero tuve que hacerlo. Entré en su dormitorio y estaba muerto en el suelo".

Michelle dijo que todavía la atormentaba el recuerdo de haber visto "paquetes de pregabalina a su alrededor, algo así como 20 cajas. Y estaban todas en los armarios de su piso.

"Llegamos demasiado tarde para hacer algo".

### "Demanda ilícita"

La pregabalina también está siendo utilizada cada vez más por personas sin hogar.

La BBC se enteró de que en Manchester a menudo se vendía a tan sólo una libra por tableta.

Michael Linnell, que dirige el Sistema de Información sobre Medicamentos del Gran Manchester y asesora a nivel nacional sobre tendencias nuevas y emergentes, dijo que se había producido un aumento "preocupante" de su uso en las calles.

El Sr. Linnell dijo que este "mercado callejero" estaba en parte alimentado por vendedores en línea.

Utilizando el servicio de mensajería encriptado Telegram, un proveedor, que afirmó ser un farmacéutico con sede en Londres, ofreció vender un paquete de 150 comprimidos de pregabalina de 300 mg a la BBC por 120 libras.

Roz Gittins, directora de farmacia del Consejo Farmacéutico General, dijo: "Somos conscientes de la continua demanda ilícita de pregabalina y del preocupante número de muertes relacionadas con el uso inadecuado de pregabalina".

Instó a las personas a utilizar únicamente servicios de salud en línea que estén registrados ante los reguladores del Reino Unido y advirtió que cualquiera que use sitios web ilícitos estaba asumiendo enormes riesgos para su salud.

### Referencias

1. NHS. Pregabalin. Brand names: Alzain, Axalid, Lyrica  
<https://www.nhs.uk/medicines/pregabalin/>

## Los 10 signos y síntomas principales de los eventos adversos causados por psicotrópicos que se deben monitorear en los residentes en centros de atención a largo plazo.

(*Top 10 Signs and Symptoms of Psychotropic Adverse Drug Events to Monitor in Residents of Long-Term Care Facilities*).

McInerney BE, Cross AJ, Alderman CP et al,

*J Am Med Dir Assoc.* 2024;25(9):105118. doi: 10.1016/j.jamda.2024.105118.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525861024005401> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** salud del adulto mayor, caídas, somnolencia, sueño diurno, movimientos anormales, confusión o desorientación, problemas de equilibrio, mareos, hipotensión postural, descuido del autocuidado, inquietud, sequedad de boca

### Resumen

**Objetivos:** Elaborar una lista consensuada de los 10 signos y síntomas principales [1] que sugieren la presencia de eventos adversos a medicamentos (RAM) [2] que se deben monitorear en los residentes en centros de atención a largo plazo que usan antipsicóticos, benzodiazepinas o antidepresivos.

**Diseño:** Un estudio Delphi de tres rondas.

**Entorno y participantes:** Geriatras, psiquiatras, farmacólogos, médicos generales, farmacéuticos, enfermeras y cuidadores de 13 países de Asia Pacífico, Europa y América del Norte.

**Métodos:** Se completaron tres rondas de encuesta entre abril y junio de 2023. En la ronda 1, los participantes indicaron su nivel de acuerdo en una escala Likert de 9 puntos sobre si 41 signos o síntomas identificados en una revisión sistemática se deben monitorear de manera rutinaria. Los participantes consideraron los signos y síntomas que reducen la calidad de vida o causan un

daño significativo, son observables o medibles por enfermeras o cuidadores y pueden evaluarse en un solo momento. Las declaraciones de la ronda 1 se incluyeron en una lista para priorizar en la ronda 3 cuando  $\geq 70\%$  de los participantes respondieron  $\geq 7$  en la escala de Likert. Las declaraciones se excluyeron si  $\leq 30\%$  de los participantes respondieron  $\geq 7$ . En la ronda 2, los participantes indicaron su nivel de acuerdo con las declaraciones que no alcanzaron un consenso inicial, además de las declaraciones enmendadas según los comentarios de los participantes de la ronda 1. Las declaraciones de la ronda 2 se incluyeron en la ronda 3 cuando  $\geq 50\%$  de los participantes respondieron  $\geq 7$  en la escala de Likert. En la ronda 3, los participantes priorizaron los signos y síntomas.

**Resultados:** Cuarenta y cuatro participantes (93,6 %) completaron las 3 rondas. Cuatro de los 41 signos y síntomas alcanzaron consenso para su inclusión después de la Ronda 1, y 9 después de la Ronda 2. Los 10 signos y síntomas principales priorizados en la Ronda 3 fueron caídas recientes, somnolencia o sueño diurno, movimientos anormales (p. ej., temblores o rigidez), confusión o desorientación, problemas de equilibrio, mareos, hipotensión postural, reducción del autocuidado, inquietud y sequedad de boca

**Conclusiones y consecuencias:** Los 10 signos y síntomas principales proporcionan una base para el monitoreo proactivo de eventos adversos a medicamentos psicotrópicos.

## Referencias

1. Physical Disease by Body Function  
<https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/physical-disease-by-body-function>

2. Adverse drug reactions  
<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/adverse-drug-reaction>

Nota: para acceder a los enlaces en esta nota es mejor copiarlos y pegarlos en el buscador.

## Interacciones

### Interacciones importantes del anticoagulante apixabán (Eliquis) con otros medicamentos

(Important Drug Interactions for the Blood Thinner Apixaban [ELIQUIS])

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2024

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1616>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** antivirales, antifúngico, AINE, amiodarona, atazanavir, darunavir, dronedarona, fluconazol, itraconazol, naproxeno, posaconazol, voriconazol, vortioxetina, apalutamida, enzalutamida, primidona, rifampina, topiramato, anticonvulsico

Los pacientes que toman el anticoagulante (medicamento que diluye la sangre) apixabán (Eliquis) deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes y potencialmente peligrosas con muchos otros medicamentos.

El apixabán pertenece a una clase de fármacos denominados anticoagulantes orales de acción directa (ACOD o direct-acting oral anticoagulants). En 2012, la FDA aprobó por primera vez el apixabán para disminuir el riesgo de derrame cerebral y embolia sistémica (un coágulo de sangre alojado en el interior de un vaso sanguíneo) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (un tipo frecuente de alteración del ritmo cardíaco que no está causada por un problema en las válvulas del corazón) [1]. Posteriormente, se ha aprobado para tratar y reducir el riesgo de recurrencia de la tromboembolia venosa profunda (un coágulo sanguíneo en una vena grande, normalmente de la pierna) y la embolia pulmonar (que se produce cuando un coágulo sanguíneo obstruye una de las arterias de los pulmones). El apixabán también está indicado para reducir el riesgo de tromboembolia venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes que se han sometido a una operación de prótesis de cadera o rodilla. Este medicamento está disponible en dosis de 2,5 ó 5 miligramos y se toma por vía oral dos veces al día.

Con base en una revisión de datos recientes sobre eficacia y seguridad, que se realizó en el número de abril de 2024 de Worst Pills, Best Pills News, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen cambió nuestra designación de apixabán de No Usar a Uso Limitado [2]. Hemos designado a todos los demás anticoagulantes orales de acción directa, incluyendo al rivaroxabán (Xarelto) y al dabigatrán (Pradaxa y genéricos), como No Usar porque los diversos problemas de seguridad asociados a estos medicamentos superan sus beneficios.

### Interacciones del apixabán con otros medicamentos

Aunque las interacciones que se producen cuando se toman dos

fármacos al mismo tiempo (interacciones farmacológicas) son relativamente frecuentes en todos los medicamentos, los investigadores estiman que la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular que reciben tratamiento con un anticoagulante oral tomarán al menos otro fármaco que interactúa con su anticoagulante [3]. Estas interacciones se producen con más frecuencia en las personas mayores, en las personas que padecen varias enfermedades y en las que toman varios medicamentos de forma concomitante, es decir, al mismo tiempo [4].

Las dos interacciones entre medicamentos más preocupantes para los anticoagulantes orales de acción directa son con fármacos que potencian la acción del apixabán (causando hemorragias) o que disminuyen sus efectos (causando eventos trombóticos) [5]. Cabe destacar que, aunque estas son las principales preocupaciones para todos los anticoagulantes orales de acción directa, existen algunas diferencias entre los fármacos de esta clase [6]. En este artículo se analizarán las interacciones entre medicamentos solo para el apixabán.

### Fármacos que aumentan el riesgo de sangrado

Todos los anticoagulantes pueden aumentar el riesgo de sangrado grave o potencialmente mortal [7, 8]. Este riesgo es especialmente elevado cuando el apixabán se toma al mismo tiempo que otros fármacos que también pueden provocar hemorragias, como otros anticoagulantes (incluyendo la warfarina [Jantoven y genéricos]) o antiagregantes plaquetarios (como la aspirina [Bayer y genéricos]). [9] Además, varios otros fármacos pueden inhibir (o ralentizar) ciertas enzimas hepáticas que se encargan de metabolizar el apixabán, entre ellos los antiinflamatorios no esteroideos, los antidepresivos y los antifúngicos [10]. Cuando dichos fármacos se toman concomitantemente con apixabán, pueden aumentar la concentración de este medicamento en la sangre, lo que conlleva un mayor riesgo de sangrado. En el Cuadro 1, se muestran ejemplos de fármacos orales que pueden aumentar el riesgo de sangrado con el apixabán.

**Cuadro 1. Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo de la exposición al apixabán y las hemorragias [11, 12]**

Nombre genérico	Marca(s)†	Clase de medicamento
amiodarona*	Pacerone y genéricos	Medicamento para trastornos del ritmo cardíaco
atazanavir	Reyataz y genéricos	Antiviral para la infección por VIH
darunavir	Prezista y genéricos	Antiviral para la infección por VIH
dronedarona**	Multaq y genéricos	Medicamento para trastornos del ritmo cardíaco
fluconazol	Diflucan y genéricos	Antifúngico
itraconazol***	Sporanox, Tolsura y genéricos	Antifúngico
naproxeno	Aleve, Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn y genéricos	Antiinflamatorio no esteroideo
posaconazol	Noxafil y genéricos	Antifúngico
voriconazol	Vfend y genéricos	Antifúngico
vortioxetina	Trintellix	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

†Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos no están incluidos.

\*Designado como Uso Limitado por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

\*\*Designado como No Usar por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

\*\*\*Designado como No Usar salvo para micosis graves por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

### Fármacos que aumentan el riesgo de eventos trombóticos

Algunos otros fármacos inducen (o estimulan) enzimas hepáticas —como el citocromo P450 3A4— que reducen los niveles de apixabán en la sangre, haciendo que el fármaco sea menos eficaz en el tratamiento o la prevención de coágulos sanguíneos y accidentes cerebrovasculares [13, 14]. Entre los fármacos que reducen la eficacia del apixabán se incluyen ciertos antibióticos y anticonvulsivos, así como el suplemento Hierba de San Juan. En particular, aunque ciertos fármacos, como los anticonvulsivos

carbamazepina (Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol, Teril y genéricos) y fenitoína (Dilantin, Phenytek y genéricos), disminuyen los niveles de apixabán en la sangre, este riesgo es mucho mayor con otros anticoagulantes orales de acción directa, como el dabigatrán y el rivaroxabán [15].

En el Cuadro 2, se muestran ejemplos de medicamentos orales que pueden disminuir los niveles de apixabán en la sangre y aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

**Cuadro 2. Ejemplos de fármacos orales que disminuyen la exposición al apixabán y aumentan el riesgo de eventos trombóticos [16, 17]**

Nombre genérico	Marca(s)†	Clase de medicamento
apalutamida	Erleada	Medicamento para el cáncer de próstata
enzalutamida	Xtandi	Medicamento para el cáncer de próstata
primidona	Mysoline y genéricos	Anticonvulsivo
rifampina	Rimactane y genéricos	Antibiótico/medicamento para la tuberculosis
topiramato*,**	Eprontia, Qudexy XR, Topamax, Trokendi XR y genéricos	Anticonvulsivo /medicamento para prevenir la migraña

†Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos no están incluidos.

\*Designado como de Uso Limitado en el tratamiento de la epilepsia por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

\*\*Designado como No Utilizar para la prevención de la migraña por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

### Qué hacer

Si está en tratamiento con apixabán o necesita tratamiento con este medicamento u otro anticoagulante, revise todos sus otros medicamentos con su médico o farmacéutico para identificar interacciones farmacológicas que puedan ser relevantes. Nunca deje de tomar ningún anticoagulante sin consultar antes con su médico, ya que esto puede aumentar el riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos o un derrame cerebral.

Si está tomando un medicamento que interactúa con el apixabán, su médico puede recomendarle que lo deje de tomar o que ajuste la dosis de este o del apixabán, o puede aconsejarle que tome otro medicamento, como warfarina. Tenga en cuenta que los medicamentos que no aparecen en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el apixabán.

## Referencias

- Bristol-Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf). Accessed July 9, 2024.
- The blood thinner apixaban (Eliquis): an update. *Worst Pills, Best Pills News*. April 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1589>. Accessed July 9, 2024.
- Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug interactions affecting oral anticoagulant use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(6):e007956.
- Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1120.
- Bristol Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf). Accessed July 9, 2024.
- Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1120.
- Bristol Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf). Accessed July 9, 2024.
- Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1341-1350.
- Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug interactions affecting oral anticoagulant use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(6):e007956.
- Terrier J, Gaspar F, Fontana P, et al. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: practical recommendations for clinicians. *Am J Med*. 2021;134(8):939-942.
- Bristol-Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf). Accessed July 9, 2024.
- IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "apixaban." Accessed July 9, 2024.
- Bristol Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf). Accessed July 9, 2024.
- Terrier J, Gaspar F, Fontana P, et al. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: practical recommendations for clinicians. *Am J Med*. 2021;134(8):939-942.
- Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1120.
- Bristol Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf). Accessed July 9, 2024.
- IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "apixaban" Accessed July 9, 2024.

### Tromboembolia venosa con uso de anticoncepción hormonal y antiinflamatorios no esteroideos: estudio de cohorte a nivel nacional

(Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study)

Meaidi A, Mascolo A, Sessa M, Toft-Petersen A P, Skals R, Gerds T A et al.

*BMJ* 2023; 382 :e074450 doi:10.1136/bmj-2022-074450

<https://www.bmj.com/content/382/bmj-2022-074450> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27(4)

**Tags:** AINE, trombosis venosa, contraceptivos hormonales

#### Resumen

**Objetivo:** Estudiar la influencia del uso concomitante de anticonceptivos hormonales y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el riesgo de tromboembolia venosa.

**Diseño:** Estudio de cohorte a nivel nacional.

**Lugar:** Registros nacionales disponibles en Dinamarca.

**Participantes:** Todas las mujeres de 15 a 49 años que vivieron en Dinamarca entre 1996 y 2017, sin antecedentes médicos de evento trombotico venoso o arterial, cáncer, trombofilia, histerectomía, ooforectomía bilateral, esterilización o tratamiento de infertilidad (n = 2 029 065).

**Medida de resultado principal:** Diagnóstico de alta hospitalaria: primer episodio de trombosis venosa profunda de miembros inferiores o embolia pulmonar.

**Resultados:** Entre 2.0 millones de mujeres a las que se dio seguimiento durante 21.0 millones de años-persona, ocurrieron 8.710 eventos tromboembólicos venosos. En comparación con el no uso de AINE, el uso de AINE se asoció con una tasa de incidencia ajustada de tromboembolismo venoso de 7,2

(intervalo de confianza del 95%: 6,0 a 8,5) en mujeres que no usaban anticoncepción hormonal, 11,0 (9,6 a 12,6) en mujeres que usaban anticoncepción hormonal de alto riesgo, 7,9 (5,9 a 10,6) en aquellas que usaban anticoncepción hormonal de riesgo medio y 4,5 (2,6 a 8,1) en usuarias de anticoncepción hormonal de bajo o ningún riesgo.

El número correspondiente de eventos tromboembólicos extravenosos por 100 000 mujeres durante la primera semana de tratamiento con AINE en comparación con la falta de uso de AINE fue de 4 (3 a 5) en mujeres que no usaban anticonceptivos hormonales, 23 (19 a 27) en mujeres que usaban anticonceptivos hormonales de alto riesgo, 11 (7 a 15) en aquellas que usaban anticonceptivos hormonales de riesgo medio y 3 (0 a 5) en usuarias de anticonceptivos hormonales de bajo o ningún riesgo.

**Conclusiones:** El uso de AINE se asoció con el desarrollo de tromboembolia venosa en mujeres en edad reproductiva. El número de eventos tromboembólicos extravenosos con el uso de AINE en comparación con la no utilización fue significativamente mayor con el uso concomitante de anticonceptivos hormonales de alto o medio riesgo en comparación con el uso concomitante de anticonceptivos hormonales de bajo o ningún riesgo. Las mujeres que necesitan tanto anticonceptivos hormonales como el uso regular de AINE deben recibir la información correspondiente.

**Warfarina: tenga cuidado con el riesgo de interacciones farmacológicas con tramadol***(Warfarin: be alert to the risk of drug interactions with tramadol)*

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 20 de junio de 2024

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/warfarin-be-alert-to-the-risk-of-drug-interactions-with-tramadol>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)***Tags: interacciones de la warfarina, sangrado excesivo, hemorragia por consumo de medicamentos**

Tomar warfarina y tramadol juntos puede resultar en interacciones farmacológicas perjudiciales, que pueden aumentar el índice internacional normalizado (INR) y provocar hematomas y hemorragias graves, que en algunos pacientes podrían ser fatales.

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

- la warfarina es un antagonista de la vitamina K, derivado de la cumarina, que tiene un índice terapéutico bajo, por lo que se debe tener precaución al recetar warfarina junto con otros medicamentos para minimizar el riesgo de interacciones farmacológicas
- preguntar a los pacientes sobre todos los medicamentos que están tomando en este momento
- ser consciente del riesgo de que aumente el INR al utilizar warfarina y tramadol juntos, con el riesgo de hematomas y hemorragias importantes que podrían poner en peligro la vida
- consultar la información sobre el producto de cualquier terapia que utilice concomitantemente para obtener orientación específica sobre su uso con warfarina y considere si es necesario ajustar la dosis de warfarina
- considerar si hay que hacer controles adicionales del INR al iniciar el tratamiento concomitante con tramadol u otro medicamento
- asegurarse de que los pacientes sean conscientes de la necesidad de buscar tratamiento médico si experimentan signos de un episodio de hemorragia importante
- también se debe tener precaución al recetar tramadol junto con otros anticoagulantes derivados de la cumarina, como acenocumarol
- informar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos al sistema de Tarjeta Amarilla

**Consejos que los profesionales de la salud deben proporcionar a los pacientes:**

- La warfarina puede interactuar con algunos medicamentos, como el tramadol, aumentando el riesgo de sangrado.
- Si experimenta alguno de los siguientes síntomas debe buscar tratamiento médico y hacerse una prueba urgente del índice internacional normalizado:
  - sangrado nasal prolongado (más de 10 minutos)
  - sangre en el vómito, esputo (flema), heces (excrementos) u orina (pis)

- hematomas graves o inexplicables
- sangrado intenso de las encías
- dolores de cabeza inusuales (dolores de cabeza con visión borrosa, dificultad para hablar, pérdida de movimiento, sensación de malestar, convulsiones, pérdida de conciencia, mareos)
- mujeres que experimentan sangrado abundante o en aumento durante su período menstrual o cualquier otro sangrado vaginal abundante
- informe a su profesional sanitario que está tomando warfarina y lleve consigo en todo momento su tarjeta de alerta de anticoagulantes
- informe a su profesional de la salud de todos los medicamentos que está tomando actualmente
- no tome ningún medicamento nuevo sin consultarlo antes con su profesional sanitario
- no deje de tomar warfarina sin consultarlo antes con su profesional sanitario
- informe las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a través de la Tarjeta Amarilla

**Riesgo de interacción farmacológica adversa con tramadol**

La MHRA ha recibido un informe forense tras la muerte de un paciente que falleció a causa de una hemorragia cerebral, tras un tratamiento concomitante con warfarina y tramadol. Tomar warfarina y tramadol juntos puede aumentar el INR del paciente y aumentar el riesgo de hemorragia. El forense expresó su preocupación por el hecho de que la interacción entre warfarina y tramadol no fuera bien conocida y enfatizó la necesidad de comunicar esta interacción a los profesionales de la salud.

La warfarina es un antagonista de la vitamina K, derivado de la cumarina, que se utiliza para la prevención y el tratamiento de coágulos sanguíneos. Se utiliza para prevenir la embolia en la cardiopatía reumática y la fibrilación auricular, y después de la inserción de válvulas cardíacas protésicas. La warfarina también se utiliza en la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa y la embolia pulmonar, y en el tratamiento de ataques isquémicos transitorios.

La warfarina tiene un índice terapéutico bajo, lo que significa que se requiere cuidado al tomarlo con otros medicamentos de venta con receta, debido a la posibilidad de que se produzcan interacciones que podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

La información del producto para la warfarina recomienda que los profesionales de la salud consulten la información del producto de cualquier medicamento nuevo que quieran usar

concomitantemente para obtener orientación específica sobre su uso con warfarina y si se requiere un ajuste de dosis o un control terapéutico. La información sobre el producto se actualizará para incluir la interacción a su debido tiempo.

El tramadol es un analgésico opioide no selectivo, que actúa como agonista en los receptores opioides mu, delta y kappa. La sección 4.5 del Resumen de las Características del Producto

(RCP) del tramadol establece que se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con derivados de la cumarina, como la Warfarina, debido a los informes de aumento del INR con hemorragia importante y hematomas en algunos pacientes. Si bien el riesgo de hemorragia importante con el tratamiento con warfarina es poco frecuente, el riesgo puede aumentar con el uso simultáneo de tramadol.

### Prevalencia de interacciones entre los antirretrovirales y otros medicamentos que utilizan mujeres que viven con VIH, y su asociación con el cambio de medicamentos contra el VIH y la adherencia al tratamiento por parte de la paciente

*(The prevalence of antiretroviral drug interactions with other drugs used in women living with HIV and its association with HIV drug change and patient compliance)*

Heydari M, Foroosanfar Z, Bazmi S. et al.

*BMC Infect Dis* 2024; 24, 1123. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09958-x>

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-024-09958-x> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** interacciones entre antirretrovirales, tratamiento del VIH, terapia TAR

#### Resumen

**Antecedentes:** Las interacciones farmacológicas entre la terapia antirretroviral (TAR) y los medicamentos concomitantes de uso frecuente en pacientes con VIH, especialmente mujeres, afectan la eficacia del tratamiento y la seguridad de la paciente.

**Objetivo:** Estudiar la prevalencia y los tipos de interacciones farmacológicas entre la terapia antirretroviral (TAR) y los medicamentos que consume concomitantemente una población femenina con VIH. Además, el estudio investiga la asociación de estas interacciones farmacológicas con los cambios en el tratamiento antirretroviral y la adherencia al tratamiento.

**Métodos:** Este estudio transversal incluyó a 632 mujeres adultas que viven con VIH (WLVIH). Los datos se extrajeron retrospectivamente de los archivos de las pacientes. Se utilizó el sitio web de verificación de interacciones Drug.com para evaluar las interacciones farmacológicas entre la TAR y los medicamentos que no son TAR. Los cambios en el régimen TAR atribuidos previamente a los efectos adversos de la TAR o la falta de adherencia del paciente se consideraron cambios de medicamentos.

**Resultados:** Un total de 429 mujeres VIH positivas (edad media: 44,05 ± 9,50) fueron elegibles. La prevalencia de interacciones farmacológicas entre medicamentos TAR y otros medicamentos fue del 21,4 %. Un 4,7% de las interacciones fueron menores, un

18,4% fueron moderadas y un 8,9% de interacciones fueron mayores.

La prevalencia más alta de interacciones farmacológicas se registró entre los usuarios de medicamentos cardiovasculares (71,7 %), seguida de los medicamentos para el sistema nervioso central (69,2 %). El cambio de medicamentos resultó en una disminución de las interacciones farmacológicas, con reducciones significativas en las interacciones totales y menores.

Las participantes sin interacciones farmacológicas tuvieron mejor adherencia al TAR. La interacción farmacológica entre medicamentos TAR y otros medicamentos se asoció significativamente con cambios en el TAR, incluso después de tener en cuenta los efectos secundarios atribuidos a los TAR, indicando que la asociación independiente se dobló (OR = 1,99; IC 1,04–3,77). Además, los ajustes adicionales según la carga viral del VIH y el recuento de células CD4+ no cambiaron la significancia de la asociación (OR = 2,01; IC 1,03-3,92).

**Conclusión:** Las interacciones farmacológicas en mujeres VIH positivas afectan la adherencia al tratamiento antirretroviral. La modificación del tratamiento antirretroviral puede no estar directamente relacionada con los efectos secundarios del mismo, sino más bien deberse principalmente a interacciones con medicamentos que no forman parte del tratamiento antirretroviral. La modificación de los regímenes farmacológicos que no forman parte del tratamiento antirretroviral puede reducir la probabilidad de interacciones farmacológicas.

### Abordar las lagunas en el conocimiento sobre las interacciones entre fármacos en el momento de su aprobación: un análisis de los requisitos y compromisos que impuso la FDA posteriores a la comercialización entre 2009 y 2023.

*(Addressing Drug–Drug Interaction Knowledge Gaps at the Time of Approval: An Analysis of FDA Postmarketing Requirements and Commitments from 2009 to 2023)*

Ridge S, Yang X, Madabushi R. and Ramamoorthy, A. (2024)

*J Clin Pharm.* 2024 <https://doi.org/10.1002/jcph.6142>

<https://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.6142?source=email>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** interacciones fármaco-fármaco, requisitos posteriores a la comercialización, compromisos posteriores a la comercialización, cumplimiento de requisitos postcomercialización

#### Resumen

Crece el número de pacientes que dependen del uso de múltiples medicamentos de venta con prescripción. La gestión de la

polifarmacia requiere que se considere cuidadosamente cómo se metabolizan los medicamentos y su potencial de interactuar con otros medicamentos. Las evaluaciones de interacciones fármaco-fármaco (DDI) generalmente se realizan de forma gradual durante el desarrollo del medicamento, aunque pueden existir lagunas de conocimiento en el momento de su aprobación.

La FDA de EE UU. puede establecer requisitos posteriores a la comercialización (PMR) o compromisos posteriores a la comercialización (PMC) para abordar estas lagunas de conocimiento. En este estudio, evaluamos sistemáticamente los requisitos (PMR) y los compromisos (PMC) establecidos por la FDA al aprobar inicialmente las nuevas entidades moleculares (NME) entre 2009 y 2023, con el objetivo de evaluar las DDI basadas en farmacocinética (DDI relacionadas con enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores).

Descubrimos que el 22% de las NME tenían al menos un PMR o PMC relacionado con DDI, y un total de 263 estaban basadas en farmacocinética. De estas, el 67% se relacionaban con enzimas metabolizadoras de fármacos, que se establecieron con mayor frecuencia para su evaluación como sustrato, y el 28% para transportadores, que se establecieron con mayor frecuencia para su evaluación como inhibidores.

El 89% de las PMR y PMC que se habían completado requirieron una revisión de la información para la prescripción en EE UU, la mayoría de las cuales resultaron en una actualización de las instrucciones de uso.

Este estudio destaca el valor de realizar PMR y PMC en las primeras etapas del proceso de desarrollo de fármacos, lo que permite una inclusión amplia de pacientes en el momento de la aprobación inicial del fármaco.

## Precauciones

### Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios advierte que uso indiscriminado de Barmicil y genéricos pone en riesgo la salud de la población, especialmente en niñas y niños

Cofepris, Comunicado de prensa 72/ 2023, 05 de julio de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-advierde-que-el-uso-indiscriminado-de-barmicil-y-sus-genericos-pone-en-riesgo-la-salud-de-la-poblacion-especialmente-en-ninas-y-ninos?idiom=es>

Cofepris recomienda el uso de Barmicil y productos genéricos con betametasona, gentamicina y clotrimazol únicamente bajo estricta supervisión médica.

- Puede causar síndrome de Cushing en el que hay adelgazamiento de brazos y piernas, así como debilitamiento de huesos, entre otros efectos adversos
- Hace un llamado a no utilizar indiscriminadamente este medicamento, así como a reportar las reacciones adversas ante esta autoridad sanitaria

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) advierte sobre el riesgo a la salud que representa el uso indiscriminado del medicamento Barmicil de uso tópico en presentación crema y sus genéricos con la combinación de betametasona, gentamicina y clotrimazol.

La betametasona es un potente corticosteroide; gentamicina es un antibiótico, mientras que el clotrimazol un antimicótico, por lo que el uso irracional de productos que contengan la combinación de dichas sustancias representa un riesgo grave a la salud, principalmente en niñas y niños.

Su empleo excesivo y prolongado puede ocasionar reacciones adversas sistémicas como aumento de la presión arterial e incremento de la glucosa en sangre, hasta reacciones adversas graves como osteoporosis o síndrome de Cushing, en el que uno de los signos más frecuentes es la cara de “luna llena”, debido a

que la grasa se deposita generalmente en la cara y alrededor del cuello, mientras que los brazos y las piernas se adelgazan. Los niños tienden a ser obesos con tasas de crecimiento más lento.

Este tipo de medicamentos son recetados en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas debido a su efecto antiinflamatorio, antifúngico y antimicrobiano, por lo que si son utilizados bajo supervisión de un profesional de la salud son seguros y eficaces; sin embargo, sin prescripción médica correcta pueden causar reacciones adversas graves.

Por lo anterior, Cofepris recomienda el uso de Barmicil y productos genéricos con betametasona, gentamicina y clotrimazol únicamente bajo estricta supervisión médica. En caso de desarrollar reacciones adversas se debe notificar al médico tratante, así como reportar ante esta autoridad sanitaria a través del correo farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o al número telefónico 800 033 50 50.

Asimismo, en caso de prescribir algún fármaco que contenga la combinación de betametasona, gentamicina y clotrimazol, deberá ser bajo evaluación médica previa del o la paciente para determinar si es candidato al uso de dicho tratamiento.

A través de la estricta vigilancia sanitaria y de la comunicación de riesgos sanitarios, Cofepris protege a la población para prevenir que productos, empresas o establecimientos incumplan la legislación sanitaria vigente y representen un riesgo a la salud de la población.

**Medicamentos anticonvulsivos y eventos cardiovasculares en personas mayores con epilepsia***(Antiseizure Medications and Cardiovascular Events in Older People With Epilepsy)*

Li J, Shlobin NA, Thijs RD, et al.

JAMA Neurol. Publicado en línea el 30 de septiembre de 2024. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3210

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2824203>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)***Tags:** tratamiento de la epilepsia, eventos adversos cardiovasculares, anticonvulsivos inductores de enzimas, accidentes cerebrovasculares, ataque isquémico transitorio**Puntos clave****Pregunta:** ¿Los adultos mayores con epilepsia tienen más probabilidades de desarrollar eventos cardiovasculares (ECV) que sus contrapartes sin epilepsia, y cuánto de esto se debe al uso de medicamentos anticonvulsivos inductores de enzimas (EIASM)?**Hallazgos:** Este estudio de cohorte incluyó a 27.230 personas y, utilizando el estudio longitudinal canadiense sobre el envejecimiento (*Canadian Longitudinal Study on Aging*), encontró que los adultos con antecedentes de epilepsia tenían aproximadamente el doble de probabilidades de informar nuevos ECV, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio, a lo largo de 6 años. Casi un tercio de esta asociación puede resultar del uso de EIASM.**Significado:** Los resultados sugieren que los médicos deben ser cuidadosos al recetar EIASM a adultos mayores con epilepsia, especialmente en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.**Resumen****Importancia:** Cómo la epilepsia puede promover la enfermedad cardiovascular sigue siendo poco conocido.**Objetivo:** Estimar *las odds* (razón de momios) de eventos cardiovasculares de nueva aparición (ECV) en personas mayores con vs sin epilepsia a lo largo de 6 años, explorando cómo los medicamentos anticonvulsivos inductores de enzimas (EIASM) y los factores de riesgo cardiovascular tradicionales median estas probabilidades.**Diseño, entorno y participantes:** Este fue un estudio de cohorte prospectivo que utilizó la cohorte integral del estudio longitudinal canadiense sobre el envejecimiento (CLSA), con 6 años de seguimiento (2015-2021). El análisis se realizó en diciembre de 2023. El CLSA es un estudio nacional en curso que se realiza en Canadá, donde se reclutó a 51.338 adultos de 45 a 85 años al inicio del estudio. La cohorte integral incluye 30.097

personas que viven cerca de uno de los 11 centros de recopilación de datos. La participación en el CLSA fue voluntaria; la tasa de participación fue del 45%. Entre los de la cohorte integral, se excluyeron las personas que no informaron antecedentes de ECV (es decir, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio [AIT] o infarto de miocardio [IM]) al inicio. No se aplicaron otros criterios de exclusión. Un total del 86% de los participantes completaron el seguimiento.

**Exposición:** Historial de epilepsia a lo largo de la vida.**Resultados y mediciones principales:** El resultado primario fue la aparición del primer episodio de ECV a lo largo de 6 años. Los resultados secundarios fueron los accidentes cerebrovasculares de nuevo inicio, los AIT y los IM. Se ajustaron modelos logísticos para estos resultados en función de la epilepsia, la edad, el sexo, los ingresos familiares y el nivel educativo. Se realizaron análisis de mediación para el uso intenso de EIASM, el uso débil de EIASM, la puntuación de Framingham, la puntuación de la Escala de actividad física para ancianos (PASE) y la relación cintura-cadera.**Hallazgos:** Entre los 30.097 individuos de la cohorte integral, había un total de 27.230 individuos (edad media [DE], 62,3 [10,1] años; 14.268 mujeres [52,4%]), 431 con antecedentes de epilepsia a lo largo de la vida. Los ECV de nueva aparición fueron más probables en los pacientes con epilepsia, con una razón de probabilidades ajustada de 2,20 (IC del 95 %, 1,48-3,27). La proporción del efecto de la epilepsia sobre los ECV de nueva aparición estuvo mediada de la siguiente manera para cada una de las siguientes variables: uso intenso de EIASM, 24,6 % (IC del 95 %, 6,5 %-54,6 %), uso menos intenso de EIASM, 4,0 % (IC del 95 %, 0,8 %-11,0 %), puntuación de Framingham, 1,4 % (IC del 95 %, -1,6 % a 4,5 %), puntuación PASE, 3,3 % (IC del 95 %, 1,4 %-6,8 %) y relación cintura-cadera, 1,6 % (IC del 95 %, 0,4 %-3,7 %).**Conclusiones y relevancia:** Los resultados de este estudio de cohorte revelan que la epilepsia se asoció con los ECV de nueva aparición. Casi un tercio de esta asociación puede explicarse por los EIASM. Estos hallazgos deben tenerse en cuenta al elegir un medicamento anticonvulsivo para una persona con riesgo de enfermedad cardiovascular.**Riesgo de aparición de psicosis y manía tras recibir prescripciones de de anfetaminas***(Risk of Incident Psychosis and Mania With Prescription Amphetamines)*

Moran LV, Skinner JP, Shinn AK, Nielsen K, Rao V, Taylor ST, Cohen TR, Erkol C, Merchant J, Mujica CA, Perlis RH, Ongur D.

Am J Psychiatry. 2024 Oct 1;181(10):901-909. doi: 10.1176/appi.ajp.20230329.

<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.20230329>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)***Resumen****Objetivo:** En EE UU, durante los últimos años, ha aumentado la prescripción de anfetaminas. Investigaciones previas

identificaron un mayor riesgo de aparición de psicosis con las anfetaminas de venta con receta. El propósito de este estudio fue analizar el impacto de los niveles de dosis de las anfetaminas

recetadas en el riesgo de este resultado adverso poco común, pero grave.

**Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles utilizando historias clínicas electrónicas para comparar la probabilidad de aparición de psicosis o manía con la exposición a anfetaminas recetadas durante el mes anterior. Los sujetos-casos fueron pacientes de entre 16 y 35 años hospitalizados en el Hospital McLean por tener un primer episodio psicótico o manía entre 2005 y 2019. Los sujetos-control fueron pacientes con una hospitalización psiquiátrica inicial por otras razones, las más frecuentes fueron depresión y/o ansiedad. Las dosis de anfetamina se convirtieron a equivalentes de dextroanfetamina y se dividieron en terciles. Los análisis secundarios evaluaron las probabilidades de psicosis o manía con el uso de metilfenidato.

**Resultados:** Entre 1.374 sujetos-caso y 2.748 sujetos-control, las probabilidades de psicosis y manía aumentaron en los individuos

que habían consumido anfetaminas recetadas durante el último mes, en comparación con los que no las habían consumido (odds ratio ajustado = 2,68, IC del 95 % = 1,90-3,77). Se observó una relación dosis-respuesta; las dosis altas de anfetaminas (>30 mg de equivalentes de dextroanfetamina) se asociaron con un aumento de 5,28 veces en las probabilidades de psicosis o manía. El consumo de metilfenidato durante el último mes no se asoció con un aumento de las probabilidades de psicosis o manía en comparación con los que no lo habían consumido (odds ratio ajustado = 0,91, IC del 95 % = 0,54-1,55).

**Conclusiones:** Aunque el uso de sujetos-control hospitalizados excluye a individuos con enfermedad menos grave, lo que genera un sesgo de selección, los resultados del estudio sugieren que se debe ejercer precaución al prescribir dosis altas de anfetaminas y realizar exámenes periódicos para detectar síntomas de psicosis o manía.

### Consumo de cannabis y cáncer de cabeza y cuello. (*Cannabis Use and Head and Neck Cancer*) x PFU

Gallagher TJ, Chung RS, Lin ME, Kim I, Kokot NC.

*JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* Published online August 08, 2024. doi:10.1001/jamaoto.2024.2419

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags:** cannabis, trastorno por consumo de cannabis, efectos adversos del cannabis, cáncer de cabeza, cáncer de cuello

#### Puntos clave

**Pregunta:** El consumo de cannabis ¿se asocia con un mayor riesgo de cáncer de cabeza y cuello (CCE)?

**Hallazgos:** En este estudio de cohorte con 116.076 personas, las personas con trastorno por consumo de cannabis tenían un mayor riesgo de sufrir cualquier tipo de CCE, así como cáncer oral, orofaríngeo, nasofaríngeo, de glándulas salivales y laríngeo, en comparación con un grupo de personas emparejadas.

**Significado:** Los resultados de este estudio sugieren que los pacientes con trastorno relacionado con el cannabis pueden tener un mayor riesgo de CCE, y se requieren más estudios para explorar más a fondo la fuerza y los posibles mecanismos que median esta asociación.

#### Resumen

**Importancia:** El cannabis es la sustancia ilícita más utilizada en todo el mundo. No está claro si el consumo de cannabis se asocia al cáncer de cabeza y cuello (CCE).

**Objetivo:** Evaluar la asociación clínica entre el consumo de cannabis y el CCE.

**Diseño, entorno y participantes:** Este gran estudio de cohorte multicéntrico utilizó las historias clínicas de una base de datos que incluía 20 años de datos (hasta abril de 2024) de 64 organizaciones de atención médica. Se realizó una búsqueda en la base de datos de las historias clínicas de adultos estadounidenses con y sin trastorno relacionado con el cannabis que habían registrado visitas a clínicas hospitalarias para pacientes ambulatorios y sin antecedentes de CCE. Se realizó un emparejamiento por puntaje de propensión para controlar por características demográficas, trastornos relacionados con el

alcohol y uso de tabaco. Posteriormente, se calcularon los riesgos relativos (RR) para explorar el riesgo de CCE, incluyendo lugares relacionados con los CCE. Este análisis se repitió entre los menores de 60 años y los mayores de 60 años.

**Exposición:** Trastorno relacionado con el cannabis.

**Resultados y medidas principales:** Diagnóstico de CCE y de cualquier lugar relacionado con el CCE.

**Resultados:** La cohorte de trastorno relacionado con el cannabis incluyó 116.076 individuos (51.646 mujeres [44,5%]) con una edad media (DE) de 46,4 (16,8) años. La cohorte de trastorno no relacionado con el cannabis incluyó 3.985.286 individuos (2.173.684 mujeres [54,5%]) con una edad media (DE) de 60,8 (20,6) años. La tasa de nuevos diagnósticos de cáncer de cabeza y cuello en cualquiera de los sitios fue mayor en la cohorte de trastornos relacionados con el cannabis. Después de la comparación (n = 115.865 por grupo), los pacientes con trastornos relacionados con el cannabis tenían un mayor riesgo de cualquier cáncer de cabeza y cuello (RR, 3,49; IC del 95 %, 2,78-4,39) que aquellos sin trastorno relacionado con el cannabis. Un análisis específico del lugar del cáncer documentó que aquellos con trastornos relacionados con el cannabis tenían un mayor riesgo de cáncer oral (RR, 2,51; IC del 95 %, 1,81-3,47), orofaríngeo (RR, 4,90; IC del 95 %, 2,99-8,02) y laríngeo (RR, 8,39; IC del 95 %, 4,72-14,90). Los resultados fueron consistentes al estratificar según grupo de edad: mayor y más joven.

**Conclusiones y relevancia:** Este estudio de cohorte destaca una asociación entre el trastorno relacionado con el cannabis y el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello en pacientes adultos. Dadas las limitaciones de la base de datos, las investigaciones futuras deberían analizar el mecanismo de esta asociación y la respuesta a la dosis utilizando controles fuertes para respaldar aún más la evidencia del uso de cannabis como un factor de riesgo para los CCE.

**Preocupación por los CAR-T en pacientes con enfermedades autoinmunes**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)

**Tags:** terapias CAR-T, neurotoxicidad de los CAR-T, nefritis lúpica refractaria

Un *Chimeric Antigen Receptor T-Cell* (CAR-T) de Cabaletta Bio se vinculó a un evento grave de neurotoxicidad en un paciente con lupus.

Según Ednpoints [1], Cabaletta dijo que un paciente con nefritis lúpica refractaria al que se administró CABA-201 experimentó un síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias de grado 4, o ICANS. El paciente estaba tomando de cinco a seis medicamentos para el lupus y había experimentado eventos febriles que llevaron a su hospitalización antes de la administración de CABA-201. El evento se resolvió después de un "tratamiento estándar", y Cabaletta está modificando el protocolo de ensayo para mejorar el control de la fiebre y los síntomas neurológicos e incluir la profilaxis de las convulsiones, dijo la compañía.

Aunque el ICANS de alto grado es un riesgo conocido de las terapias CAR-T, hasta ahora no se habían presentado durante ensayos clínicos con pacientes autoinmunes. No se descarta que se produzcan casos más graves de ICANS o síndrome de

liberación de citocinas en pacientes autoinmunes tratados con terapias CAR-T.

Los ensayos clínicos con terapias CAR-T en pacientes con enfermedades autoinmunes han incrito a pacientes graves que no han respondido a múltiples líneas de tratamiento. Esto se debe a que la clase de medicamentos conlleva riesgos de efectos secundarios graves, que no valdría la pena tomar en el caso de pacientes autoinmunes con una enfermedad más leve o moderada.

Kyverna Therapeutics y Gracell Biotechnologies de China también están estudiando terapias CAR-T para enfermedades autoinmunes. Kyverna está desarrollando KYV-101 para la nefritis lúpica y la esclerosis sistémica, y Gracell, que ahora es de AstraZeneca está avanzando con GC012F para el lupus eritematoso sistémico.

**Fuente Original**

1. Ayisha Sharma. Autoimmune CAR-Ts are under the microscope after Cabaletta's safety issue in lupus. Endpoints, 9 de agosto de 2024. <https://endpts.com/autoimmune-car-ts-are-under-the-microscope-after-cabalettas-safety-issue-in-lupus/>

**Análisis de desproporcionalidad a partir de datos de la Organización Mundial de la Salud sobre semaglutida, liraglutida y suicidio.** (*Disproportionality Analysis From World Health Organization Data on Semaglutide, Liraglutide, and Suicidality*)

Schoretsanitis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, Gastaldon C.

JAMA Netw Open. 2024;7(8):e2423385. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.23385

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2822453> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)***Tags:** reacciones adversas psiquiátricas, GLP-1, semaglutida, liraglutida**Puntos clave**

**Pregunta:** Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1, semaglutida y liraglutida, que se introdujeron originalmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y se recetan con frecuencia debido a sus propiedades para la pérdida de peso, ¿se asocian con un aumento desproporcionado de los informes de suicidio?

**Hallazgos:** Este análisis de desproporcionalidad realizado a partir de un estudio de casos y controles que utilizó la base de datos global de la Organización Mundial de la Salud que recopila sospechas de reacciones adversas a medicamentos, identificó una señal de desproporcionalidad de ideación suicida con semaglutida, que siguió siendo significativa al comparar a la semaglutida con la dapagliflozina y la metformina, y en el subgrupo de pacientes con también reportaban el uso de antidepresivos y benzodiazepinas.

**Significado:** Detectar una señal de ideación suicida asociada a semaglutida justifica una aclaración urgente.

**Resumen**

**Importancia:** Ha aumentado el uso de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (AR GLP-1) principalmente

debido a sus efectos en la reducción de peso, aunque se realizó una revisión regulatoria debido a una preocupación por su posible riesgo de suicidio.

**Objetivos:** Evaluar posibles señales de reacciones adversas a medicamentos (RAM) relacionadas con los suicidios y autolesiones asociadas con los AR GLP-1 semaglutida y liraglutida.

**Diseño, entorno y participantes:** Análisis de desproporcionalidad a través de un estudio de casos y controles utilizando la base de datos global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de presuntas RAM. Los participantes fueron pacientes clínicos de todo el mundo que experimentaron una RAM presuntamente atribuible a semaglutida o liraglutida que figuraban en la base de datos, desde su inicio hasta el 30 de agosto de 2023. Los datos se analizaron entre septiembre y diciembre de 2023.

**Exposición:** Tratamiento con semaglutida o liraglutida independientemente de su indicación o la duración del tratamiento.

**Resultados y mediciones principales:** Se calculó la razón de probabilidades de notificación (ROR) y el componente de información bayesiano (IC) con un IC del 95 % como medidas

de notificación desproporcionada de reacciones adversas de tipo suicida y autolesivas asociadas con semaglutida y liraglutida en comparación con todos los demás medicamentos. Se realizaron análisis de sensibilidad que incluyeron a pacientes que también utilizaban antidepresivos y benzodiazepinas, y se utilizó a la dapagliflozina, metformina y orlistat como comparadores. Se consideró una señal de desproporcionalidad cuando los límites inferiores de la ROR y el IC estaban por encima de 1 y 0, respectivamente.

**Hallazgos:** Entre noviembre de 2000 y agosto de 2023 se notificaron un total de 107 RAM de comportamiento suicida o autolesión (mediana [RIC] de edad 48 [40-56] años; 59 pacientes mujeres [55%]) y 162 (mediana [RIC] de edad 47 [38-60] años; 100 pacientes mujeres [61%]) con semaglutida y liraglutida,

respectivamente. Se detectó desproporcionalidad significativa solo para la ideación suicida asociada a semaglutida (ROR, 1,45; IC del 95 %, 1,18-1,77; IC, 0,53; IC del 95 %, 0,19-0,78), que siguió siendo significativa en pacientes que también consumían antidepresivos (ROR, 4,45; IC del 95 %, 2,52-7,86; IC, 1,96; IC del 95 %, 0,98-2,63) y benzodiazepinas (ROR, 4,07; IC del 95 %, 1,69-9,82; IC, 1,67; IC del 95 %, 0,11-2,65), en comparación con dapagliflozina (ROR, 5,56; IC del 95 %, 3,23-9,60; IC, 0,70; 95% IC, 0,36-0,95), metformina (ROR, 3,86; 95% IC, 2,91-5,12; IC, 1,20; 95% IC, 0,94-1,53) y orlistat (ROR, 4,24; 95% IC, 2,69-6,69; IC, 0,70; 95% IC, 0,36-0,95).

**Conclusiones y relevancia:** Este estudio que utiliza la base de datos de la OMS encontró una señal de ideación suicida asociada a la semaglutida, que justifica una aclaración urgente.

### Tratamiento con hidroclorotiazida y riesgo de cáncer de piel no melanoma: revisión de la literatura

Juliana Mathias Bertonha et al.

*Archives of Health*, Curitiba, 2024;5 (3):1-5,

<https://ojs.latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/download/2108/1865/5910> (de libre acceso en portugués)

#### Resumen

La hidroclorotiazida se usa ampliamente para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, pero estudios recientes han sugerido una posible asociación entre su uso a largo plazo y un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma. Esta revisión sistemática de la literatura tiene como objetivo evaluar la evidencia existente sobre esta asociación, analizando estudios epidemiológicos y clínicos relevantes. La metodología incluyó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas, siguiendo

estrictos criterios de inclusión y exclusión. Los resultados destacan una correlación significativa entre el uso de hidroclorotiazida y el riesgo de carcinoma de células basales y de células escamosas, lo que sugiere la necesidad de vigilancia dermatológica en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con este medicamento. Las consideraciones finales resaltan la importancia de un seguimiento médico cuidadoso y posibles ajustes terapéuticos para minimizar los riesgos.

### Lecanemab y el sangrado cerebral en pacientes con síndrome de Down

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

**Tags: efectos adversos en pacientes con síndrome de Down, tratamiento de la demencia, sangrado cerebral en pacientes con síndrome de Down**

Los pacientes con síndrome de Down tienen un riesgo elevado (90% a lo largo de la vida) de sufrir la enfermedad de Alzheimer, pero no participaron en los ensayos clínicos de lecanemab ni de donanemab, por lo que no hay datos sobre la seguridad de estos medicamentos en este grupo poblacional.

Statnews [1] informa que cuando investigadores trataron el tejido cerebral post mortem de 15 personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer con lecanemab, determinaron que su vasculatura cerebral podría ponerlos en mayor riesgo de hemorragias cerebrales y edema cerebral [2].

Lei Liu, autor principal dijo que era importante proceder con cautela: "Hay una correlación entre los vasos sanguíneos cerebrales, los depósitos de amiloide y los efectos secundarios de este tipo de fármacos. Empezamos a preocuparnos de que, si le dábamos a los pacientes con síndrome de Down este tipo de medicamento, tendrían efectos secundarios más fuertes".

Cuando los investigadores inyectaron lecanemab en el tejido, el anticuerpo se unió fácilmente a los depósitos de amiloide. Para

eso está diseñado el medicamento: impedir que se formen estos depósitos de placa amiloide. Sin embargo, las personas con síndrome de Down tienen niveles más altos de angiopatía amiloide cerebral (AAC), lo que significa que los vasos sanguíneos de su cerebro se hinchan naturalmente con esta proteína. Estos depósitos de proteína debilitan las paredes de los vasos, haciendo que sean propensos a fugas, es decir, hemorragias. Las hemorragias cerebrales son poco comunes en la enfermedad de Alzheimer, pero los estudios de lecanemab en la población general encontraron asociaciones más altas entre la presencia de AAC y las hemorragias.

Las complicaciones graves ocurren en menos del 1% de los pacientes, pero ha habido algunas muertes potencialmente relacionadas. Liu espera que los investigadores procedan con cautela al tratar y dosificar a las personas con síndrome de Down.

El primer ensayo de donanemab en personas con síndrome de Down está previsto que comience en 2025, según uno de sus investigadores principales, Michael Rafii, neurólogo de la Universidad del Sur de California, dijo que son conscientes de los elevados factores de riesgo observados en el estudio de Liu y planean proceder con cautela.

"Este es un estudio de importancia crítica y confirma además que los ensayos de seguridad de los anticuerpos reductores de amiloide deben realizarse en personas con [síndrome de Down] antes de que se receten en la clínica", dijo Rafii.

## Referencias

- 1 Timmy Broderick . Alzheimer's drug may raise the risk of brain bleed in patients with Down syndrome. A new study analyzed the effect of lecanemab on postmortem brain tissue. Statnews, Aug. 21, 2024 <https://www.statnews.com/2024/08/21/alzheimers-down-syndrome-leqembi-risks-brain-hemorrhage/>
2. Liu L, Saba A, Pascual JR, et al. Lecanemab and Vascular-Amyloid Deposition in Brains of People With Down Syndrome. JAMA Neurol. 2024;81(10):1066–1072. doi:10.1001/jamaneurol.2024.2579

## Antídotos contra la sobredosis de opiáceos que se deben evitar: Dosis elevadas de naloxona y aerosoles nasales de nalmefeno

(*Opioid Overdose Antidotes to Avoid: High-Dose Naloxone and Nalmefene Nasal Sprays*)

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2024

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1618>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

**Tags: Kloxxado, Narcan, Rextovy, Rezenopy, Rivive, nalmefeno, Opvee**

La naloxona (Kloxxado, Narcan, Rextovy, Rezenopy, Rivive y genéricos) puede ser un antídoto vital contra la sobredosis de opiáceos. La naloxona actúa imitando a los opioides, bloqueando así sus efectos continuos y potencialmente mortales sobre el sistema nervioso.

Recientemente, la FDA ha aprobado otros dos fármacos para el trastorno por abuso de opiáceos, ambos en forma de aerosol nasal. Uno de ellos es la naloxona en dosis altas, y el otro es un derivado de la naloxona conocido como nalmefeno (Opvee). Aunque son eficaces, ni la naloxona a dosis altas ni el nalmefeno se deben considerar como tratamiento de elección para la sobredosis de opiáceos. El aerosol nasal de naloxona, de venta libre, es una opción más segura. Las nuevas formulaciones son más caras, suelen ser menos eficaces y pueden desencadenar un síndrome de abstinencia más prolongado e intenso.

### Acerca de la naloxona y el nalmefeno

En 1971, la FDA aprobó por primera vez la naloxona como antídoto para la sobredosis de opiáceos [1]. En 1995, el nalmefeno se aprobó por primera vez para esa misma indicación [2]. El nalmefeno tiene una estructura casi idéntica a la de la naloxona, salvo por dos cambios de grupo químico relativamente pequeños. A dosis similares, el nalmefeno se une a los receptores opiáceos durante más tiempo que la naloxona.

Cuando se aprobaron por primera vez, tanto la naloxona como el nalmefeno solo estaban disponibles en forma inyectable. Las formulaciones de naloxona en aerosol nasal de venta libre son un avance importante en cuanto a los fármacos de reversión de sobredosis de opiáceos, tal y como se analizó en el número de noviembre de 2023 de Worst Pills, Best Pills News [3]. El aerosol nasal de nalmefeno, sin embargo, solo está disponible con receta médica.

El aerosol nasal de nalmefeno fue aprobado por primera vez por la FDA en mayo de 2023 [4] y tenía un precio medio al por mayor de US\$59 por dosis de 2,7 miligramos (mg) [5]. El producto está aprobado para su uso en respuesta inmediata en personas mayores de 12 años —en caso de que se sepa o se sospeche que se ha producido una sobredosis de opiáceos—, junto con RCP según sea necesario y repetidamente según sea necesario para provocar una respuesta (movimiento,

verbalizaciones) que incluya el restablecimiento de la respiración, a un mínimo de 12 respiraciones por minuto aproximadamente [6]. Se debe solicitar asistencia médica de emergencia inmediatamente después de administrar la primera dosis, como en el caso del uso de naloxona. La atención posterior a la sobredosis no suele requerir hospitalización, pero debe incluir asesoramiento sobre trastornos por abuso de sustancias e interconsulta para el tratamiento, incluyendo el posible inicio de un tratamiento con buprenorfina.

Las dosis de naloxona en aerosol nasal de venta libre (Narcan, Rivive y genéricos) son de 3 a 4 mg cada una. Las versiones de venta con receta del aerosol nasal (Kloxxado) que suministran el doble de esas dosis, o más, se han aprobado recientemente. En 2021, la FDA aprobó un aerosol de 8 mg con un precio de US\$75 por dosis [7]. En abril de 2024, la agencia aprobó un aerosol de 10 mg (Rezenopy; precio no disponible) [8].

### Comparación de la seguridad y eficacia

Las etiquetas de la naloxona en dosis altas y de los aerosoles nasales de nalmefeno contienen advertencias casi idénticas. Entre los problemas agudos que suponen ambos tratamientos se encuentran la depresión respiratoria recurrente (respiración lenta o ausente), la eficacia limitada para revertir la sobredosis causada por la buprenorfina (un tratamiento habitual para el trastorno por abuso de opiáceos), los síntomas graves de abstinencia y los eventos cardiovasculares. Cuando se utiliza nalmefeno, la reintroducción de opioides para aliviar los síntomas de abstinencia puede provocar una sobredosis inesperada.

El nalmefeno no es el fármaco de primera elección para revertir la sobredosis de opiáceos, ya que la naloxona suele ser eficaz y su período de semidesintegración en el organismo es más largo que el de la naloxona [9]. Aunque el nalmefeno se desarrolló como una alternativa a la naloxona de acción más rápida y prolongada, estos atributos también aumentan el riesgo de síndrome de abstinencia intenso y prolongado [10].

A pesar de la potencia de opiáceos sintéticos —actualmente omnipresentes— como el fentanilo, la dosis estándar de naloxona suele ser suficiente para revertir una sobredosis [11]. La naloxona en dosis altas es más cara y no suele ser necesaria.

### Coste, accesibilidad y estigma

La demanda de naloxona en aerosol nasal ha sido considerable: al menos 20 millones de dosis de venta libre o con receta fueron

distribuidas por una sola empresa en 2023, según un informe reciente de la cadena de televisión, NBC News [12]. Sin embargo, el lanzamiento del aerosol nasal de naloxona de venta libre ha sido inconsistente; muchas farmacias no han distribuido el fármaco o lo han colocado en lugares ocultos para los consumidores. Es posible que las tiendas de conveniencia y las gasolineras simplemente no tengan el producto.

Una caja de dos dosis de naloxona en aerosol nasal de venta libre cuesta unos US\$45; antes, algunos centros de salud comunitarios o aseguradoras ofrecían gratuitamente el medicamento de venta con receta. Aunque la naloxona de venta libre es una cuestión de salud pública "obvia", el lucro excesivo ha disparado el precio de este medicamento vital, cuya fabricación solo cuesta unos cuantos centavos por dosis, según un comentario publicado recientemente en STAT News [13].

Este comentario de expertos también señalaba la persistencia de mitos estigmatizadores que pueden desalentar el uso de la naloxona, como la falsa información que sugiere que los fármacos de reversión de opiáceos aumentan el consumo de opiáceos.

### Qué hacer

Se recomienda que las personas (o cualquier persona cercana) que corran un riesgo considerable de sufrir una sobredosis de opiáceos, entre ellas las que consumen opiáceos de forma ilegal o como tratamiento para un trastorno por abuso de sustancias, dispongan de un suministro de naloxona. Es poco probable que una persona se pueda autoadministrar naloxona durante una sobredosis.

Los signos de sobredosis de opiáceos incluyen falta de respuesta, respiración superficial, flacidez, labios azules, latidos cardíacos lentos o irregulares o pupilas pequeñas [14, 15]. Se debe administrar naloxona a cualquier persona en caso de que se sepa o se sospeche que ha sufrido una sobredosis de opiáceos; pueden ser necesarias dosis adicionales si la persona no responde en dos o tres minutos, o si responde y luego recae en una depresión respiratoria [16, 17].

Los aerosoles nasales se administran introduciendo ligeramente el tubo que contiene el medicamento en una fosa nasal de la persona afectada y presionando el émbolo. No cargue el émbolo; empújelo solo después de haberlo introducido en la nariz. Inmediatamente después de administrar la primera dosis, llame al servicio médico de urgencias.

Una persona reanimada con naloxona puede experimentar agitación, náuseas, vómitos, diarrea, bostezos, lagrimeo y secreción nasal, así como otros síntomas de abstinencia de opiáceos [18]. También se pueden producir alteraciones de la función cardiovascular, comportamiento violento y ansia de consumir drogas.

### Referencias

1. Summit Biosciences Inc. Label: naloxone hydrochloride nasal spray (REZENOPY). April 2024 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/487s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/487s000lbl.pdf). Accessed July 9, 2024.
2. Opiant Pharmaceuticals. Label: nalmefene nasal spray (OPVEE). May 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/217470Orig1s000.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217470Orig1s000.pdf). Accessed July 4, 2023.
3. Over the counter availability of naloxone(NARCAN) nasal spray. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1567>. Accessed June 25, 2024.
4. U.S. Food and Drug Administration. Information about naloxone and nalmefene. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-about-naloxone-and-nalmefene>. Accessed July 9, 2024.
5. Nalmefene: drug information. *UpToDate*. June 2024.
6. Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. *UpToDate*. May 2024.
7. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves higher dosage of naloxone nasal spray to treat opioid overdose. April 30, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-higher-dosage-naloxone-nasal-spray-treat-opioid-overdose>. Access July 9, 2024.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA roundup: April 23, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-april-23-2024>. Accessed July 9, 2024.
9. Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. *UpToDate*. May 2024.
10. The Associated Press. A new nasal spray to reverse fentanyl and other opioid overdoses gets FDA approval. May 23, 2023. <https://www.npr.org/2023/05/22/1177597319/fda-approves-opvee-naloxone-opioid-overdose-fentanyl>. Accessed July 5, 2025.
11. Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. *UpToDate*. May 2024.
12. Miller SG, Lovelace B. Where's the Narcan? At pharmacies across the U.S., the OTC antidote can be hard to find. *NBC News, Health & Medical Unit*. March 11, 2024. <https://www.yahoo.com/news/wheres-narcan-pharmacies-across-u-110000394.html>. Accessed June 28, 2024.
13. Stoltman JJK, Terplan M. OTC naloxone is a baby step toward making the life-saving medication accessible. *STAT+*. April 17, 2023.
14. Food and Drug Administration. Access to naloxone can save a life during and opioid overdose. Undated. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/access-naloxone-can-save-life-during-opioid-overdose>. Accessed September 18, 2023.
15. Strang J, McDonald R, Campbell G, et al. Take-home naloxone for the emergency interim management of opioid overdose: the public health application of an emergency medicine. *Drugs*. 2019;79(13):1395-1418.
16. Emergent. Label: naloxone (Narcan). 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/08411Orig1s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/08411Orig1s006lbl.pdf). Accessed September 18, 2023.
17. So many loved one can still be saved. Revive.com. <https://rivive.com/>. Accessed September 18, 2023.
18. Strang J, McDonald R, Campbell G et al. Take-home naloxone for the emergency interim management of opioid overdose: the public health application of an emergency medicine. *Drugs*. 2019;79(13):1395-1418.

## Otros Temas de Farmacovigilancia

### Monitoreo y manejo de eventos adversos durante la administración masiva de medicamentos

OPS, 2024

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/61346>

[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/61346/OPSCDEVT240006\\_spa.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/61346/OPSCDEVT240006_spa.pdf)

La quimioterapia preventiva (QP) es el uso de medicamentos, solos o en combinación, como un instrumento de salud pública para controlar y eliminar las enfermedades infecciosas desatendidas. Los medicamentos se administran con regularidad para reducir la aparición, propagación y gravedad de estas enfermedades y sus secuelas a largo plazo. Garantizar la seguridad de los medicamentos para las enfermedades infecciosas desatendidas (EID) es una responsabilidad ética al proporcionar los beneficios para la salud de las poblaciones elegibles que deben realizarse QP y para prevenir daños a las personas (el principio de “no hacer daño”). Además, es una condición esencial para el éxito de los programas de salud pública, pues la población debe tener confianza en la seguridad y

efectividad de los medicamentos. La garantía de seguridad debe comprender todos los pasos del proceso, desde la fabricación de los medicamentos para cumplir con estándares de calidad, el envío y la gestión de los medicamentos en la cadena de suministro, hasta la administración y el monitoreo de los eventos adversos (EA). Con la finalidad de proporcionar guías prácticas, materiales de capacitación y herramientas para apoyar el trabajo que realizan los programas nacionales de EID durante la planificación, la preparación y la vigilancia de la administración segura de medicamentos, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha desarrollado, con la cooperación de socios estratégicos, directrices, manuales y materiales educativos que se pueden consultar en línea, por ejemplo:

Recursos recomendados	Temática/enlace de consulta
Seguridad al administrar medicamentos para las enfermedades tropicales desatendidas	Seguridad al administrar medicamentos
Seguridad al administrar medicamentos para las enfermedades tropicales desatendidas. Anexo A en internet. Módulos de capacitación para directores de programas	Anexo A. Módulos de capacitación seguridad de medicamentos para directores de programas
Seguridad al administrar medicamentos para las enfermedades tropicales desatendidas. Anexo B en internet. Módulos de capacitación para los distribuidores de medicamentos en la comunidad	Anexo B. Módulos de capacitación seguridad medicamentos para distribuidores de medicamentos
Comunicación de crisis relacionada con la seguridad de las vacunas y de la vacunación: orientaciones técnicas	Plan de comunicación para manejo de crisis
Seguridad de la práctica clínica (PC) para el control de <i>T.solium</i> , Teniasis: – Directrices sobre la PC para el control de la teniasis por <i>Taenia solium</i> – Síntomas y signos compatibles con la neurocisticercosis en relación con la quimioterapia preventiva – Detección temprana y manejo de efectos adversos neurológicos graves en relación a la administración de medicamentos antihelmínticos a personas con neurocisticercosis asintomática	Teniasis: quimioterapia preventiva Neurocisticercosis: quimioterapia Neurocisticercosis asintomática

Este documento complementa los recursos disponibles. Su propósito es apoyar el monitoreo de la seguridad de los medicamentos y el manejo de EA mediante respuestas a preguntas frecuentes y mensajes clave para el personal que

participa en la administración de medicamentos para EID y la comunidad en general. Se incluye al final un anexo con recomendaciones sobre las dosis de los medicamentos y las edades elegibles.

### Glosario acumulativo de CIOMS con énfasis en la farmacovigilancia: edición del 75.º aniversario

(CIOMS Cumulative Glossary with a Focus on Pharmacovigilance – 75th Anniversary Edition)

CIOMS, 2024 (de libre acceso en inglés)

<https://cioms.ch/publications/product/cioms-cumulative-glossary-anniversary-edition/#description>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

Este glosario, que refleja el trabajo del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) durante las últimas décadas, es una recopilación organizada de los términos y definiciones incluidas en los informes publicados del Grupo de Trabajo del CIOMS, con especial atención a la farmacovigilancia. Incluye enlaces a los informes y, cuando corresponde, proporciona referencias a las fuentes de las que definiciones que se adoptaron o modificaron. La edición del 75.º

aniversario cubre los términos incluidos en quince informes diferentes del CIOMS publicados entre 1992 y 2024. No cubre los informes del CIOMS sobre los temas de ética de la investigación, farmacogenética, farmacología clínica, publicaciones sobre el desarrollo y uso de consultas estandarizadas MedDRA® (SMQ) o publicaciones resultantes de las Mesas Redondas de CIOMS (1967-1997).

## La EMA actualiza las guías sobre buenas prácticas de farmacovigilancia

(EMA updates guidelines on good pharmacovigilance practices)

Nick Paul Taylor

RAPS, 8 de agosto de 2024

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/8/euro-roundup-ema-updates-guidelines-on-good-pharma>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (4)*

### Tags: EMA, buenas prácticas de farmacovigilancia

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha actualizado sus guías sobre buenas prácticas de farmacovigilancia (BPF) con nueva información sobre medidas de minimización de riesgos y definiciones actualizadas.

La EMA realizó cambios en cuatro documentos de su conjunto de guías de BPF, incluyendo revisiones de la nota de presentación que proporciona una descripción general del acercamiento de la EMA a los eventos adversos. La EMA ha actualizado un módulo y un apéndice sobre medidas de minimización de riesgos para reflejar los comentarios del público, las experiencias recientes, la investigación sobre el tema y los "avances generales en el campo basándose en la ciencia de la implementación".

El borrador del módulo publicado para consulta en 2021 incluyó cambios para aclarar el papel de la minimización de riesgos en la planificación de la gestión de riesgos, brindar más orientación sobre los criterios para aplicar medidas adicionales y actualizar el concepto de sistemas de acceso controlado. La EMA realizó más cambios en respuesta a los comentarios sobre el borrador.

La versión final de la EMA, que entró en vigencia el 6 de agosto, aclara que se pueden considerar aplicaciones digitales para respaldar la minimización de riesgos a medida que avanza la tecnología. Las aplicaciones digitales se pueden considerar sin incluir ninguna orientación adicional en el módulo mientras se elabora un documento de reflexión de la EMA sobre el apoyo digital a la minimización de riesgos.

La agencia también utilizó el proceso de finalización para explicar "la naturaleza iterativa y no promocional" de las medidas de minimización de riesgos. La EMA ha incluido un gráfico que muestra el ciclo de gestión de riesgos y beneficios de los productos medicinales. El gráfico muestra cómo el uso de un producto y la implementación de medidas para minimizar el riesgo en la atención médica proporciona información para respaldar la evaluación de las medidas, lo que, a su vez, informa la generación de evidencia cuantitativa y cualitativa de beneficios y riesgos.

La EMA también finalizó un anexo al módulo de minimización de riesgos. El anexo cubre los métodos para evaluar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos. Al finalizar el anexo, la EMA ha hecho más hincapié en la importancia de usar una

estrategia de métodos mixtos para evaluar los resultados, ha aclarado el papel de los sistemas de notificación espontánea y ha añadido referencias a los factores humanos, como facilitadores y barreras para la implementación de medidas.

La actualización de los módulos de minimización de riesgos introdujo una nueva terminología. En respuesta, la EMA revisó un anexo de las buenas prácticas de comercialización sobre definiciones. La agencia agregó definiciones de profesional de la salud, paciente y población objetivo de acuerdo con los documentos revisados de minimización de riesgos.

La EMA realizó cambios en su definición de medida de minimización de riesgos. La agencia conservó parte del texto, pero agregó nueva información, incluyendo la declaración de que "conceptualmente" las medidas constan de dos componentes. La información clave sobre el riesgo y las acciones que se pretende que tome el profesional de la salud para minimizarlo es un componente. La herramienta utilizada para compartir el mensaje es la otra parte. Las herramientas pueden ser rutinarias, como los prospectos, o adicionales, como las herramientas de control de minimización de riesgos.

La agencia también eliminó su definición previa de evento adverso [1]. Con el Reglamento de Ensayos Clínicos ahora en vigor, la EMA ha cambiado a un nuevo texto que ofrece definiciones ligeramente diferentes para los eventos adversos en los ensayos y en la práctica clínica. Otros cambios incluyen la adición de definiciones de registro de enfermedades, respuesta relacionada con el estrés de la inmunización y recopilación de datos primarios.

Puede acceder al nuevo documento en este enlace: EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). 5 August 2024  
EMA/340669/2024

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidelines-good-pharmacovigilance-practices-gvp-introductory-cover-note-last-updated-final-revision-3-module-xvi-risk-minimisation-measures-its-addendum-ii-their-effectiveness-evaluation-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidelines-good-pharmacovigilance-practices-gvp-introductory-cover-note-last-updated-final-revision-3-module-xvi-risk-minimisation-measures-its-addendum-ii-their-effectiveness-evaluation-revision-5_en.pdf)

### Referencia

1. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Annex I - Definitions (Rev 4). 9 de octubre de 2017 EMA/876333/2011 Rev 4\* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4-superseded\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4-superseded_en.pdf)

### Detección de Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes hospitalizados: un enfoque de análisis de redes.

Lima SIVC, Saldanha V, Araújo I B de, Souza A T B de, Silbiger V N, Santos I C C dos, ... Martins R R. (2024)

*Journal of Health Informatics*, 2024;16(1). <https://doi.org/10.59681/2175-4411.v16.2024.1116>

<https://jhi.sbis.org.br/index.php/jhi-sbis/article/view/1116> (disponible gratuitamente en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Objetivo:** Nuestro objetivo fue investigar si el análisis de redes permite estimar patrones de Reacciones Adversas a Medicamentos y medicamentos involucrados.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes admitidos a partir de los 18 años o mayores, hospitalizados por más de 24 horas y que utilizaron al menos un medicamento durante la hospitalización.

**Resultados:** Se observaron 8060 pacientes e identificaron 358 casos de Reacciones Adversas a Medicamentos (4,43%). El

gráfico de red muestra que la aparición de hipotensión inducida por furosemida, espironolactona y enalapril está relacionada con cambios séricos en el potasio y la aparición de insuficiencia renal. Alrededor del nodo de náuseas y vómitos, hay una gran variedad de medicamentos de diferentes clases involucrados en esta Reacción Adversa a Medicamentos, sin otras conexiones.

**Conclusión:** El análisis de redes es una estrategia prometedora para identificar patrones que correlacionen reacciones adversas a los medicamentos administrados durante la hospitalización.

### Conocimientos y experiencias de los consumidores sobre la notificación de reacciones adversas a medicamentos en Australia: una encuesta nacional. (*Consumers' knowledge and experiences of adverse drug reaction reporting in Australia: a national survey*)

Dedefo MG, Lim R, Kassie GM et al.

*Eur J Clin Pharmacol* 2024; 80, 1543–1554. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03729-y>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-024-03729-y#citeas> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** RAM, reacciones adversas reportadas por pacientes

#### Resumen

El objetivo de este estudio fue investigar el conocimiento y las experiencias recientes de los consumidores sobre la notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en Australia y sus razones para notificarlas o no, con énfasis en el uso de herramientas digitales para la notificación de RAM.

**Métodos:** Se realizó una encuesta transversal en línea entre adultos que habían tomado medicamentos en Australia. Se utilizó un cuestionario estructurado con respuestas de opción múltiple o escala Likert con una opción para que los participantes proporcionaran respuestas de texto libre y se probó previamente su validez aparente. Las características, el conocimiento y las prácticas de notificación de RAM de los consumidores se analizaron utilizando estadísticas descriptivas y la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

**Resultados:** En el análisis se incluyeron un total de 544 respuestas de la encuesta. La mayoría de los encuestados eran mujeres (68%) y el 22% tenía entre 65 y 74 años. El cincuenta y

ocho por ciento (n = 317) de los encuestados sabía que podía notificar las RAM a la Administración de Productos Terapéuticos (*Therapeutic Goods Administration* o TGA), al departamento de salud del gobierno estatal o territorial o a los profesionales de la salud. Tres cuartas partes (n = 405) de los encuestados afirmaron haber experimentado una reacción adversa a medicamentos; de ellos, el 36 % informó sobre una reacción adversa a medicamentos a la TGA, al departamento de salud del gobierno estatal o territorial o a profesionales de la salud. Entre los que informaron reacciones adversas a medicamentos, el 58 % desconocía que podía utilizar herramientas digitales para informar sobre ellas. La principal razón para no informarlas fue que no creían que la reacción adversa a medicamentos fuera lo suficientemente grave como para informarla (39 %).

**Conclusión:** Más de la mitad de los consumidores sabían que podían informar una reacción adversa a medicamentos; sin embargo, es necesario mejorar la concienciación de los consumidores sobre el uso de herramientas digitales para informar las reacciones adversas a medicamentos y aumentar la notificación de reacciones adversas a medicamentos.

### Monitoreo de la seguridad de las vacunas

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

**Tags:** monitoreo deficiente de la seguridad de las vacunas, VAERS, información incompleta de seguridad de las vacunas

Expertos en vacunas de gran prestigio han publicado una editorial en el *Stanley New England Journal of Medicine* [1], en la que reconocen que no se invierte lo suficiente en monitorear la seguridad de las vacunas y que resumimos a continuación.

Según la editorial, los ensayos de Fase 3 no pueden detectar los eventos adversos poco frecuentes, por lo que cuando se aprueban las vacunas hay que establecer mecanismos de vigilancia para detectar señales de seguridad; y hay que hacer estudios para ver si hay una relación causal entre los efectos adversos y las vacunas. Estos estudios podrían ayudar a desarrollar vacunas más seguras, determinar las contraindicaciones de la vacunación y la compensación que debe recibir los que experimenten un evento adverso relacionado con la vacuna.

La editorial añade que el progreso en la ciencia de la seguridad de las vacunas haya sido lento (a menudo, en función de pruebas epidemiológicas que se retrasan o son inadecuadas para sustentar conclusiones causales y no permiten entender completamente los mecanismos biológicos). Mencionan que aunque se hicieron más de una docena de estudios epidemiológicos que llevaron a concluir que las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola y el timerosal en las vacunas no causaban autismo, los resultados no estuvieron disponibles hasta años después de que se cuestionara esa posibilidad. La lentitud de la ciencia contribuyó a la preocupación pública generalizada y a las consiguientes disminuciones en la cobertura de inmunización, así como a los brotes de sarampión.

En 234 revisiones de diversas vacunas y resultados de salud realizadas entre 1991 y 2012, el Instituto de Medicina (IOM)

encontró pruebas inadecuadas para probar o refutar la causalidad en 179 (76%) de las relaciones que se estudiaron. En 2024, las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina emitieron un informe sobre los posibles daños de las vacunas contra la COVID-19 y no pudieron encontrar evidencia suficiente de una relación causal para 65 conclusiones (76%) (solo hubo evidencia suficiente en 20 conclusiones).

El mecanismo biológico sigue sin esclarecerse en el caso de la mayoría de las reacciones adversas a las vacunas, en particular, el síndrome de Guillain-Barré después de la administración de la vacuna contra la influenza de 1976-1977 y varias otras vacunas posteriores, la miocarditis después de las vacunas contra la COVID-19 basadas en ARNm y la invaginación intestinal después de la primera vacuna contra el rotavirus (véase el cuadro).

#### Understanding of the Biologic Mechanisms of Vaccine Adverse Reactions.\*

Year Identified	Vaccine	Vaccine Adverse Reaction	Understanding of Biologic Mechanism
1969	Oral polio vaccine	Vaccine-associated paralytic polio	Understood
1976	Swine influenza vaccine	Guillain-Barré syndrome	Not understood
1998	RotaShield	Intussusception	Not understood
2000	Inactivated intranasal influenza vaccine	Bell's palsy	Hypothesized but uncertain
2009	Pandemic influenza vaccine	Narcolepsy	Not understood
2021	mRNA Covid-19 vaccine	Myopericarditis	Not understood
2021	AZ-J&J Covid-19 vaccine	Thrombosis with thrombocytopenia syndrome	Hypothesized but uncertain
2021	AZ-J&J Covid-19 vaccine	Guillain-Barré syndrome	Not understood
2024	GSK-Pfizer RSV vaccine	Guillain-Barré syndrome	Not understood

\* Updated from Salmon et al.<sup>1</sup> AZ denotes AstraZeneca, GSK GlaxoSmithKline, J&J Johnson & Johnson, and RSV respiratory syncytial virus.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la FDA administran conjuntamente el sistema de vigilancia pasiva del Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS), que se utiliza para detectar señales que requieren una investigación más profunda. Pero pocos informes del VAERS incluyen los hallazgos clínicos o de laboratorio específicos necesarios para determinar la causalidad. Hay otras bases de datos gubernamentales de vigilancia activa que sí lo permiten.

En las últimas dos décadas, se han introducido muchas vacunas nuevas para niños y para poblaciones vulnerables, como mujeres embarazadas y adultos mayores. Sin embargo, el presupuesto para el monitoreo de la seguridad de las vacunas en los CDC

(que son responsables de la mayoría de los esfuerzos federales de los EE. UU.) se ha estancado durante este período, en alrededor de US\$20 millones por año.

Los autores consideran que la vigilancia postautorización podría financiarse con el fondo que se ha creado para compensar a los que experimentan eventos adversos por las vacunas, que suele tener superávit, y en 2023 contaba con US\$4.300 millones.

#### Fuente Original

1. Daniel A. Salmon, Walter A. Orenstein, Stanley A. Plotkin, and Robert T. Chen. Funding Postauthorization Vaccine-Safety Science *New England Journal of Medicine* 2024;391 (2):102-105 DOI: 10.1056/NEJMp2402379 VOL. 391 NO. 2 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2402379>

**Borrador de nueva Guía de la FDA sobre modelos lógicos para REMS**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27(3)

**Tag: FDA, modelo lógico de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos, diseño y evaluación del programa REMS, modelo lógico**

La FDA ha publicado un borrador de una guía que presenta el modelo lógico para la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés). Este modelo se describe como un enfoque sistemático y estructurado para el diseño, la implementación y la evaluación de un REMS, con el objetivo de garantizar que las metas, objetivos y estrategias de los solicitantes estén alineados con los resultados esperados [1].

Algunos ejemplos de un REMS incluyen planes de comunicación, prospectos para pacientes, guías de medicamentos y tecnologías para el envasado y la eliminación segura de medicamentos con riesgos de abuso o sobredosis. El borrador de la guía no aborda la relación entre el REMS o la gestión de riesgos y la evaluación de beneficios y riesgos de un medicamento, ni especifica cuándo es necesario implementar un REMS para determinar si los beneficios del medicamento superan sus riesgos.

La FDA optó por el uso de un modelo lógico para el diseño y evaluación de los programas REMS, debido a su capacidad para generar un plan coherente para el desarrollo del programa y explorar la relación entre sus elementos clave dentro de un marco unificado. Este modelo visualiza las relaciones entre los insumos, actividades, productos y resultados del programa, permitiendo explicar la evidencia científica, los supuestos y la lógica subyacente sobre la que se sustenta. La agencia destacó que este enfoque sistemático es crucial para el éxito y la eficacia de los programas REMS, según indicaron en un aviso del Registro Federal [2].

El modelo lógico REMS incluye tres fases: diseño, implementación y evaluación. Aunque se presenta en pasos secuenciales, la FDA aclara que es un proceso iterativo que permite avanzar y retroceder entre las fases para abordar incertidumbres, validar suposiciones, incorporar nueva información y ajustar el programa. La agencia también advierte que el modelo no es estático ni garantiza resultados específicos y no excluye otros enfoques. Destacan que el modelo es flexible y puede complementarse con otras teorías y métodos en el proceso de toma de decisiones.

La FDA planea publicar guías adicionales para ayudar a la industria y al personal en el diseño y evaluación de REMS.

Enlace para descargar documento guía de la FDA - *REMS Logic Model: A Framework to Link Program Design With Assessment* May: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rems-logic-model-framework-link-program-design-assessment>

**Fuente Original**

1. Regulatory Focus. Jeff Craven. FDA unveils draft guidance on REMS logic models. Mayo 06 de 2024. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/5/fda-unveils-draft-guidance-on-rems-logic-models>
2. Federal Register. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategy Logic Model: A Framework to Link Program Design With Assessment; Draft Guidance for Industry; Availability. Julio 2024. <https://www.federalregister.gov/documents/2024/05/07/2024-09928/risk-evaluation-and-mitigation-strategy-logic-model-a-framework-to-link-program-design-with>