

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 28, número 4, noviembre 2025



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.
Natalia Castrillón, Colombia

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). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-1281 DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.17575680>

Índice

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Novedades sobre la Covid

Tratamiento farmacológico para covid-19 leve o moderada: revisión sistemática y metaanálisis en red S. Ibrahim, R. Siemieniuk, M.J. Oliveros, N. Islam, J.P. Díaz Martínez, A. Izcovich, et al	1
--	---

Solicitudes y Retiros del Mercado

Ácido obetecólico. Retiro del mercado del fármaco Ocaliva Salud y Fármacos	2
Fenilbutirato de sodio y taurursodiol. Amylyx Pharmaceuticals, Inc. retira la solicitud de aprobación del nuevo medicamento Relyvrio en suspensión, 3 gramos/paquete y 1 gramo/paquete <i>U.S. Food & Drug Administration</i> , 29 de agosto de 2025	3
Fentanilo. Alerta N° 4/2025 sobre productos médicos: Fentanilo HLB (citrato de fentanilo) de calidad subestándar (contaminado), detectado en la Región de las Américas de la OMS <i>Organización Mundial de la Salud</i> , 29 de agosto de 2025	3
Finasterida. Alteraciones en la regulación del estado de ánimo asociadas con finasterida Salud y Fármacos	5
Vacuna Ixchiqu. Actualización de la FDA sobre la seguridad de Ixchiqu (vacuna viva contra el chikungunya) <i>U.S. Food & Drug Administration</i> , 22 de agosto de 2025	5

Retiro de lotes

Anfotericina B. Alerta sanitaria: Falsificación y adulteración de Ambisome® 50mg, solución <i>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)</i> , 18 de agosto de 2025	6
Colirios oftálmicos. La FDA ordena el retiro de lotes de soluciones oftálmicas por fallas de calidad Salud y Fármacos	6
Dobutamina. Inmovilización de 2 lotes del producto Dobutamina Richet <i>Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT)</i> , 18 de septiembre de 2025	7
Multixidina. Alerta DIGEMID N° 81 – 2025: Actualización sobre la inmovilización y retiro del mercado del producto multixidina 2% solución tópica en acciones de control y vigilancia sanitaria <i>Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)</i> , 15 de julio de 2025	7
Pertuzumab. Alerta sanitaria INVIMA N.° 201-2025: Perjeta® 420 mg/14 mL solución concentrada para infusión, lote H0487801 <i>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima)</i> , 7 de julio 2025	8

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Acetato de glatiramero. Health Canada modifica la información de riesgos relacionados con Copaxone Salud y Fármacos	9
Burosumab. Riesgo de hipercalcemia severa en pacientes que reciben Crysvisa Salud y Fármacos	10
Ciltacabtagén Autoleucel. La FDA aprueba cambios en el etiquetado que incluyen una advertencia en recuadro (Boxed warning) sobre el riesgo de enterocolitis asociada a células efectoras inmunitarias tras el tratamiento con ciltacabtagén autoleucel (Carvykti, Janssen Biotech, Inc.) <i>U.S. Food & Drug Administration</i> , 10 de octubre de 2025	11
Inavolisib. Alerta sobre cetoacidosis grave en pacientes bajo tratamiento por cáncer de mama Salud y Fármacos	12
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina bajo la lupa de Public Citizen Salud y Fármacos	12
Metilfenidato. Cambio de etiquetado para estimulantes de liberación prolongada por TDAH en niños Salud y Fármacos	13

Modafinilo y armodafinilo. Public Citizen solicita a la FDA que contraindique el uso de dos fármacos que promueven el estado de vigilia durante el embarazo <i>Worst Pills, Best Pills</i> . Septiembre de 2025	14
Opioides. La FDA corrige fallas del etiquetado de opioides con nueva información de advertencia Salud y Fármacos	16
Opioides. Riesgo potencial de disfunción esofágica por opioides Salud y Fármacos	17
Testosterona. La FDA elimina precipitadamente la advertencia de caja negra relacionada con las enfermedades cardiovasculares de las etiquetas de los productos con testosterona <i>Worst Pills, Best Pills</i> , Agosto de 2025	17

Reacciones Adversas

Aspirina, eventos cardiovasculares y hemorragia grave en adultos mayores: seguimiento ampliado del ensayo ASPREE R Wolfe, JC Broder, Z Zhou, AM Murray, J Ryan, AT Chan, MR Nelson, RL Woods, ME Ernst, et al.	20
Elextacator, tezacaftor e ivacaftor. Efectos adversos identificados recientemente con el uso de la combinación elextacator, tezacaftor e ivacaftor, para el tratamiento de la fibrosis quística <i>Instituto de Salud Pública de Chile</i> , 22 de septiembre de 2025	21
Fluoroquinolonas: hipertensión intracraneal <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 220	22
Gabapentina o pregabalina para el dolor neuropático en niños: una revisión de sus efectos adversos <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 190	23
Sulfonamidas, cefalosporinas, nitrofurantoína: reacciones adversas cutáneas graves <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 192	24
Tramadol frente a placebo para el dolor crónico: revisión sistemática con metaanálisis y análisis secuencial de ensayos J.A. Barakji, M. Maagaard, J.J. Petersen et al.	25

Interacciones

Antineoplásicos + IBP: supervivencia más corta (<i>Antineoplastic drugs + PPIs: shorter survival</i>) <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 186-187	25
Ipilimumab + nivolumab como tratamiento de primera línea para el melanoma inoperable o metastásico: no se demostró que alargue la supervivencia <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 184	28

Precauciones

Agonistas de GLP-1 o tirzepatida + levotiroxina: ajuste la dosis de levotiroxina según el peso corporal <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 191	29
Agonistas GLP-1. Ozempic bajo litigios por efectos adversos graves y especialmente por su uso fuera de indicación Salud y Fármacos	29
Apnea del sueño inducida por medicamentos <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (274): 242-243	30
Belantamab mafodotin. Documento informativo de la FDA, Blenrep <i>U.S. Food & Drug Administration</i> , 17 de julio de 2025	31
Caftores en lactantes: anomalías en la función hepática y posiblemente cataratas <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (274): 244-245	33
Denosumab para la metástasis ósea: osteonecrosis de mandíbula frecuente <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 192	34
Fluoruracilo. Recomendaciones para minimizar el riesgo de trastornos cardíacos con el uso de fluorouracilo <i>Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)</i> , 25 de julio de 2025	35

Gliflozinas: mayor riesgo de amputaciones y de procedimientos de revascularización periférica (continuación)	
<i>Prescrire International</i> 2025; 34 (274): 243	36
Hidroclorotizida, clortalidona. Hiponatremia con diuréticos tiazídicos: desde los primeros días de exposición	
<i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 217-218	36
Inhibidores de bomba de protones. Tratamiento a largo plazo con IBP: aumenta la incidencia de cáncer gástrico y de su recurrencia	
<i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 215-216	38
Inhibidores de la histona deacetilasa. Perfiles de reacciones adversas a los inhibidores de la histona deacetilasa	
Begum, R., Parsons, J.L. & Jones, A.M.	40
Inhibidores de la ECA: en ocasiones, formas graves de psoriasis	
<i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 221	40
Inhibidores de los puntos de control inmunitario PD-1 o PD-L1: colangitis	
<i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 219	41
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Riesgos y omisiones frente al uso de antidepresivos durante el embarazo	
Salud y Fármacos	42
Lupus eritematoso inducido por fármacos (LEIF): una revisión exhaustiva de la literatura científica	
Silvestres, P. G. M. R., Marchesi, L. D., Rodrigues, L. E. S., Saba, L. S. N., Souza, Y. P. de, et al.	43
Pregabalina, gabapentina: fracturas de cadera (<i>Pregabalin, gabapentin: hip fractures</i>)	
<i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 191	44
Semaglutida. Dientes Ozempic, el nuevo efecto adverso asociado a los agonistas GLP-1	
Salud y Fármacos	44
Tratamiento Antituberculoso. Las reacciones adversas a medicamentos, en particular las alteraciones hepáticas, conducen a la interrupción del tratamiento antituberculoso: Estudio de cohorte retrospectivo	
E. Dixon, E. Biraua, E. Brencsens, V. Pasuks, V. Riekstina, A. Sperberga, M. Muckian, J. Dear, et al.	45
Otros temas relacionados con la Farmacovigilancia	
Pain Flex puede ser perjudicial debido a ingredientes farmacológicos ocultos	
<i>U.S. Food & Drug Administration</i> , 22 de agosto de 2025	45
La FDA elimina el programa REMS para Caprelsa (<i>vandetanib</i>)	
<i>U.S. Food & Drug Administration</i> , 25 de Septiembre de 2025	46
La FDA incorpora la pérdida de eficacia como nuevo criterio de riesgo al actualizar la ficha técnica de los medicamentos	
Salud y Fármacos	46
La FDA recomendará un seguimiento adicional y más temprano mediante resonancia magnética para los pacientes con enfermedad de Alzheimer que toman Leqembi (<i>lecanemab</i>)	
<i>U. S. Food & Drug Administration</i> , 28 de agosto de 2025	47
La AEMPS advierte sobre los riesgos de manipular comprimidos o cápsulas	
<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)</i> , 30 de septiembre de 2025	49
Seguridad para los consumidores del mercado de los suplementos dietarios	
Salud y Fármacos	50
Productos Inndreams, Inndetox e Innfocus: Alerta sanitaria INVIMA N.º 199-2025	
<i>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima)</i> , 7 Julio de 2025	51
Enlaces a otros Boletines de Farmacovigilancia en español	52

Novedades sobre la Covid

Tratamientos farmacológicos para la covid-19 leve o moderada: revisión sistemática y metaanálisis en red

(Drug treatments for mild or moderate covid-19: systematic review and network meta-analysis)

S. Ibrahim, R. Siemieniuk, M.J. Oliveros, N. Islam, J.P. Díaz Martínez, A. Izcovich, et al

BMJ 2025;389:e081165

<https://www.bmj.com/content/389/bmj-2024-081165> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: tratamiento para covid-19 leve o moderada, ingresos hospitalarios por covid-19 leve o moderada, *Nirmatrelvir-ritonavir*, *molnupiravir*, *remdesivir*, *favipiravir*, *molnupiravir*, *umifenovir*, *azitromicina*, tiempo de resolución de síntomas de covid-19 leve o moderada.

Resumen

Objetivo: Comparar los efectos de los tratamientos para la enfermedad por covid-19 leve o moderada (es decir, no grave).

Diseño: Revisión sistemática y metanálisis en red.

Fuentes de datos: Repositorio *Living Overview of Evidence* (covid-19 L-OVE, Repositorio de evidencia en actualización continua), de la Fundación Epistemonikos, una base de datos pública que recopila la evidencia científica sobre la covid-19, con información desde el 1 de enero de 2023 hasta el 19 de mayo de 2024. La búsqueda también incluyó la base de datos de la OMS sobre la covid-19 (hasta el 17 de febrero de 2023) y seis bases de datos chinas (hasta el 20 de febrero de 2021). El análisis consideró estudios identificados entre el 1 de diciembre de 2019 y el 28 de junio de 2023.

Selección de estudios: Ensayos clínicos aleatorizados en los que personas con covid-19 leve o moderada – incluyendo casos sospechados, probables o confirmados– se asignaron a tratamiento farmacológico, atención estándar o placebo. Dos personas revisaron independientemente los artículos potencialmente elegibles.

Métodos: Tras extraer los datos duplicados, se realizó un metaanálisis de red bayesiana. El riesgo de sesgo se evaluó mediante una modificación de la herramienta Cochrane para detectar el riesgo de sesgo 2.0, y la certeza de la evidencia mediante el método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). Siguiendo las directrices GRADE para cada resultado, los tratamientos farmacológicos se clasificaron en grupos desde el más beneficioso hasta el menos beneficioso o perjudicial.

Resultados: De 259 ensayos con 166.230 pacientes, se incluyeron 187 (72%) en el análisis.

En comparación con la atención estándar, dos fármacos probablemente reducen los ingresos hospitalarios:

Nirmatrelvir-ritonavir: 25 hospitalizaciones menos por cada 1.000 pacientes (IC 95%: de 28 menos a 20 menos), certeza moderada. *Remdesivir*: 21 hospitalizaciones menos por cada 1.000 pacientes (IC95%: de 28 menos a 7 menos), certeza moderada. *Molnupiravir* y los corticosteroides sistémicos podrían reducir las hospitalizaciones, aunque la evidencia es de baja certeza.

En cuanto al tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas, comparado con la atención estándar:

La *azitromicina* probablemente reduce el tiempo hasta la resolución de los síntomas en un promedio de 4 días (diferencia media: 4 días menos; IC95%: de 5 a 3 días menos), con certeza moderada. *Favipiravir*, *molnupiravir*, *umifenovir* y corticosteroides sistémicos probablemente también reducen la duración de los síntomas, con evidencia de certeza moderada a alta. Finalmente, solo *lopinavir-ritonavir* mostró un aumento en la frecuencia de efectos adversos que ocasionaron la suspensión del tratamiento, en comparación con la atención estándar.

Conclusión: *Nirmatrelvir-ritonavir* y *remdesivir* probablemente reducen los ingresos hospitalarios, y los corticosteroides sistémicos y el *molnupiravir* podrían reducirlos. Varios medicamentos, incluidos los corticosteroides sistémicos y el *molnupiravir*, probablemente reducen el tiempo de resolución de los síntomas.

Registro de la revisión sistemática: Esta revisión no se registró. El protocolo está disponible públicamente en el material suplementario al cual puede acceder en inglés a través del enlace del encabezado del artículo.

Comentario de SyF: El análisis que hizo el Doctor Massimo Sandal sobre este estudio [1] resaltó que la *doxiciclina* se asoció con una reducción de -1,33 días en la duración de la hospitalización (IC del 95 %: -2,63 – -0,03) con una certeza moderada, mientras que *lopinavir-ritonavir* (Kaletra) tuvo un efecto negativo al aumentar la duración de la hospitalización en +1,77 días (IC del 95 %: 0,34 – 2,19) con una certeza alta. El Dr Sandal destacó que *lopinavir-ritonavir* fue el único tratamiento considerado en el estudio que se asoció con eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento, con una certeza alta.

Respecto a la eficacia de los fármacos analizados para otros resultados, ningún fármaco demostró resultados significativos, por el contrario, se documentó con un alto grado de certeza que varios fármacos son ineficaces. En palabras de los autores del artículo publicado en el BMJ:

«Según nuestra clasificación, ningún fármaco ha demostrado de forma convincente que difiera de la atención estándar en los resultados de mortalidad, ventilación mecánica, tromboembolia venosa y hemorragia clínicamente importante. [...] Algunas intervenciones sugirieron poco o ningún efecto. En el caso de la mortalidad, evidencia de certeza baja sugirió que *nirmatrelvir-ritonavir* y *molnupiravir* podrían proporcionar poco o ningún beneficio. Para la ventilación mecánica, la evidencia de certeza moderada sugirió que los inhibidores de JAK probablemente proporcionen poco o ningún beneficio. [...] La evidencia de

certeza moderada sugiere que la anticoagulación profiláctica probablemente ofrece poco o ningún beneficio para la tromboembolia venosa y probablemente resulta en un aumento mínimo o nulo de hemorragias clínicamente significativas. Varias intervenciones no parecen aportar beneficios para ningún resultado importante para el paciente, incluyendo los inhibidores de la ECA/ARA II, la aspirina, la colchicina, la fluvoxamina, la hidroxicloroquina, la ivermectina y el lopinavir-ritonavir. El lopinavir-ritonavir aumenta el riesgo de efectos adversos que lleven a la interrupción del fármaco y prolonga la estancia hospitalaria».

Además, el Dr. Sandal menciona que la comparabilidad de los resultados fue limitada porque la definición de "resolución de los síntomas" varió entre los estudios seleccionados para el análisis y exaltó que, según mencionaron los investigadores, algunos de los fármacos incluidos en el estudio presentan desventajas que la revisión no abordó, aunque se ofrecen detalles al respecto como:

«Por ejemplo, el molnupiravir puede ser cancerígeno, la combinación nirmatrelvir-ritonavir presenta numerosas interacciones farmacológicas críticas y el remdesivir se administra por vía intravenosa», escribieron los autores. «Por lo tanto, si bien esta revisión ofrece una visión general de la evidencia, se deben tener en cuenta consideraciones individuales (como los valores y preferencias del paciente, las contraindicaciones, las interacciones farmacológicas y los efectos adversos específicos de cada fármaco, que no se han incluido en esta revisión) al decidir si se debe usar un fármaco».

Referencia:

1. Sandal, M. ¿Cuál es el mejor antiviral para la covid-19? El último metaanálisis lo revela. *Univadis*, 30 de junio de 2025. Disponible en: <https://www.univadis.it/viewarticle/quale-antivirale-covid-19-dice-lultima-metanalisi-2025a1000hcl>

Solicitudes y Retiros del Mercado

Ácido obeticólico. FDA ordena retirar del mercado el ácido obeticólico

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: seguridad del ácido obeticólico, Ocaliva, interacciones farmacológicas del ácido obeticólico, Ocaliva, colangitis biliar primaria, trasplante de hígado, cirrosis hepática, Intercept Pharmaceuticals

Tras casi una década de controversias regulatorias y hallazgos clínicos contradictorios, la FDA solicitó a Intercept Pharmaceuticals que retirara voluntariamente del mercado estadounidense el ácido obeticólico (Ocaliva®), indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria.

La decisión, comunicada por la compañía el 11 de septiembre, se fundamenta en preocupaciones de seguridad que cuestionan el beneficio clínico sostenido del fármaco aprobado inicialmente en 2016 bajo la vía de aprobación acelerada de la FDA. Según la agencia, el uso continuado de Ocaliva podría incrementar el riesgo de trasplante hepático o incluso de mortalidad en determinados pacientes, motivo por el cual también fueron suspendidos todos los ensayos clínicos en curso.

La medida cierra un largo capítulo de tensiones entre Intercept Pharmaceuticals y las autoridades regulatorias. Desde 2023, el Comité Asesor de Medicamentos Gastrointestinales había expresado de manera contundente su rechazo a una aprobación tradicional, argumentando insuficiente evidencia de eficacia y señales de toxicidad hepática preocupantes.

En Europa, la situación fue similar: las agencias reguladoras retiraron la autorización de comercialización del medicamento a finales de 2024, confirmando el consenso sobre la necesidad de priorizar la seguridad de los pacientes.

Intercept, tras el fracaso de sus desarrollos para esteatohepatitis metabólica y recientemente adquirida por el grupo italiano Alfasigma, enfrenta ahora un proceso de redefinición estratégica. Las ventas de Ocaliva superaron los US\$285 millones en 2022, pero ahora la compañía ha decidido enfocar su investigación en una nueva generación de fármacos agonistas del receptor FXR, que se está evaluando para el tratamiento de la hepatitis grave asociada al alcohol.

Nota de SyF: Acceda a este artículo para ampliar la información sobre el ácido obeticólico:

https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/may202505/07_ac/

Fuente Original:

Bermúdez, A. Intercept cierra la etapa de Ocaliva tras cuestionamientos sobre su seguridad. *Salud35*, 12 de septiembre de 2025.

<https://www.consalud.es/salud35/internacional/la-fda-pide-la-retirada-de-ocaliva-del-mercado-estadounidense-por-dudas-sobre-su-seguridad.html>

Fenilbutirato de sodio y taurursodiol. FDA retira la solicitud de aprobación para el nuevo medicamento Relyvrio para suspensión, 3 gramos/paquete y 1 gramo/paquete, de Amylyx Pharmaceuticals
(Amylyx Pharmaceuticals, Inc.; *Withdrawal of Approval of New Drug Application for RELYVRIO (Sodium Phenylbutyrate and Taurursodiol) for Suspension, 3 Gram/Package and 1 Gram/Package*)

U.S. Food & Drug Administration
Registro Federal, 29 de agosto de 2025

<https://www.federalregister.gov/documents/2025/08/29/2025-16646/amylyx-pharmaceuticals-inc-withdrawal-of-approval-of-new-drug-application-for-relyvrio-sodium>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)*

Tags: *Fenilbutirato de sodio y taurursodiol*, Amylyx Pharmaceuticals, retiro de solicitud de aprobación de Relyvrio

La FDA retira la aprobación de la solicitud de comercialización del nuevo fármaco Relyvrio (*fenilbutirato de sodio y taurursodiol*) para suspensión, presentaciones de 3 gramos (g)/sobre y 1 g/sobre, presentada por Amylyx Pharmaceuticals, Inc. (Amylyx), con domicilio en 43 Thorndike St., Cambridge, MA 02141.

Amylyx ha solicitado voluntariamente a la FDA que retire la aprobación de esta solicitud y ha renunciado a su derecho a una audiencia.

Información Complementaria:

El 29 de septiembre de 2022, la FDA aprobó la solicitud del nuevo fármaco número 216660 de Relyvrio (*fenilbutirato sódico y taurursodiol*) para suspensión, de 3 g/sobre y 1 g/sobre, para el tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en adultos.

El 30 de abril de 2024, Amylyx informó a la Agencia que el ensayo clínico Fase 3 A35-004 (PHOENIX), un estudio global, aleatorizado, controlado con placebo y de 48 semanas de duración, que evaluaba la combinación de *fenilbutirato sódico y taurursodiol* (AMX0035) en pacientes con ELA, no alcanzó los criterios de valoración preespecificados, ni los primarios ni los secundarios.

El 30 de septiembre de 2024, Amylyx notificó a la Agencia su intención de suspender la campaña de publicidad de Relyvrio a

partir del 31 de octubre de 2024. El 31 de octubre de 2024, la FDA le pidió al solicitante que presentara una carta para solicitar voluntariamente el retiro de la aprobación de Relyvrio (*fenilbutirato de sodio y taurursodiol*) para suspensión, de 3 g/sobre y 1 g/sobre, de conformidad con el artículo 314.150(d) (21 CFR 314.150(d)), con base en los resultados de Fase 3 del ensayo PHOENIX.

El 28 de febrero de 2025, Amylyx envió una carta a la FDA solicitando la revocación de la aprobación de Relyvrio (NDA 216660) para suspensión, de 3 g/sobre y 1 g/sobre, de conformidad con el artículo 314.150(d), y renunciando a su derecho a una audiencia. En su carta de solicitud de revocación, Amylyx declaró que la solicitaba voluntariamente con base en los resultados del ensayo clínico de Fase 3 PHOENIX.

Por las razones expuestas anteriormente, de conformidad con la solicitud de Amylyx y en cumplimiento del artículo el artículo 314.150(d), se revoca la aprobación de Relyvrio (*fenilbutirato de sodio y taurursodiol*, NDA 216660) para suspensión de 3 g/sobre y 1 g/sobre, así como todas sus modificaciones y suplementos.

La distribución de Relyvrio (*fenilbutirato de sodio y taurursodiol*) para suspensión, 3 g/paquete y 1 g/paquete, en el comercio interestatal sin una solicitud aprobada es ilegal y está sujeta a acciones regulatorias (véanse las secciones 505(a) y 301(d) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (21 U.S.C. 355(a) y 331(d)).

Fentanilo. Alerta N° 4/2025 sobre productos médicos: Fentanilo HLB (citrato de fentanilo) de calidad subestándar (contaminado), detectado en la Región de las Américas de la OMS

Organización Mundial de la Salud

Comunicado de Prensa OMS, 29 de agosto de 2025.

[https://www.who.int/es/news/item/29-08-2025-medical-product-alert-n-4-2025--substandard-\(contaminated\)-fentanilo-hlb-\(fentanyl-citrate\)](https://www.who.int/es/news/item/29-08-2025-medical-product-alert-n-4-2025--substandard-(contaminated)-fentanilo-hlb-(fentanyl-citrate))

Resumen de la alerta

La presente alerta de la OMS sobre productos médicos se refiere a seis lotes de Fentanilo HLB (citrato de *fentanilo*) de calidad subestándar detectados en Argentina.

Las inyecciones de citrato de *fentanilo* son analgésicos opioides que se utilizan para aliviar el dolor durante y después de intervenciones quirúrgicas. También se emplean para reducir la frecuencia respiratoria de los pacientes sometidos a ventilación mecánica y para aliviar el dolor intenso de personas con enfermedades crónicas.

En mayo de 2025, la OMS constató la existencia de informes relativos a un brote mortal de infecciones bacterianas en la Argentina vinculado a un lote de Fentanilo HLB inyectable (lote 31202) contaminado con cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Ralstonia pickettii* resistentes a los antimicrobianos.

La información de que dispone actualmente la OMS indica que varios lotes de Fentanilo HLB están contaminados y, por lo tanto, deben retirarse en Argentina.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), que es el organismo nacional de reglamentación de Argentina, emitió una alerta el 13 de mayo de 2025 y ordenó el retiro del mercado del [lote 31202 de Fentanilo HLB](#), que había dado positivo para *K. pneumoniae* y *R. pickettii*. En la alerta de la ANMAT se indicó que el titular de la autorización de comercialización de Fentanilo HLB en Argentina era HLB PHARMA GROUP S.A. y que el fabricante era LABORATORIOS RAMALLO S.A., también en Argentina.

[La ANMAT había suspendido la actividad productiva de LABORATORIOS RAMALLO S.A. el 24 de febrero de 2025](#) debido a deficiencias que se clasificaron como críticas y graves en varias áreas, entre ellas incumplimientos que comprometían la seguridad y la eficacia de los productos [1]. El 13 de mayo del mismo año, la [ANMAT prohibió el uso, la distribución y la comercialización de todos los productos de HLB PHARMA](#) en el mercado argentino [2].

Asimismo, este organismo emitió [otras alertas](#) y disposiciones de retiro de productos de calidad subestándar fabricados o distribuidos por esa firma [3]. No obstante, es posible que continúen en circulación productos de calidad subestándar fabricados por Laboratorios Ramallo S.A. o por HLB Pharma.

Dadas las graves deficiencias en las prácticas correctas de fabricación señaladas por la ANMAT, es necesario actuar con cautela ante todo producto inyectable o parenteral fabricado o distribuido por Laboratorios Ramallo S.A. o por HLB Pharma después de febrero de 2022, ya que podrían estar contaminados y su uso podría comprometer la seguridad de los pacientes.

Se recomienda encarecidamente extremar la precaución. No puede descartarse que estos productos estén circulando en otros mercados.

Los productos a los que hace referencia la presente alerta se consideran de calidad subestándar, ya que no cumplen las normas de calidad ni los requisitos establecidos.

¿Cómo reconocer estos productos de calidad subestándar?

Anexo. Productos objeto de la alerta n.º 4/2025 sobre productos médicos: Lista de lotes afectados

Nombre del Producto	FENTANILO HLB (fentanilo citrato) 0,05 mg/ml
Titular de la autorización de comercialización	HLB Pharma Group S.A.
Fabricante Declarado	Laboratorios Ramallo S.A.
Lotes	31200, 31202, 31244, 31245, 31246, 31247
Detectado en	Argentina

Riesgos

FENTANILO HLB (citrato de fentanilo) se administra por inyección. Podría inyectarse a pacientes en estado crítico o sometidos a intervenciones quirúrgicas, quienes son especialmente vulnerables. Por este motivo, la esterilidad y la

calidad de los productos resultan fundamentales para su seguridad.

Se considera que la esterilidad de los productos FENTANILO HLB mencionados en la presente alerta de la OMS sobre productos médicos está comprometida, ya que pueden estar contaminados con *K. pneumoniae* y *R. pickettii*.

Estos productos contaminados entrañan riesgos importantes para los pacientes y pueden causar infecciones graves y potencialmente mortales, en particular a las personas vulnerables. Usar estos productos conlleva un riesgo elevado para los pacientes.

Para proteger a los pacientes, es fundamental detectar y retirar de la circulación estos productos de calidad subestándar.

Asesoramiento a los profesionales de la salud, los organismos de reglamentación y la población

Los profesionales de la salud deben notificar al organismo nacional de reglamentación o al centro nacional de farmacovigilancia la detección de productos de calidad subestándar y todo incidente relacionado con efectos adversos o con la ausencia de los efectos previstos.

La OMS aconseja redoblar la vigilancia y la diligencia en las cadenas de suministro de aquellos países y regiones que puedan verse afectados por estos productos de calidad subestándar. También se aconseja aumentar la vigilancia del mercado informal o no regulado.

Se insta a las autoridades de salud, los organismos nacionales de reglamentación y los cuerpos de seguridad a que, si estos productos se detectan en su país, lo notifiquen inmediatamente a la OMS.

La OMS recomienda a las personas que estén en posesión de alguno de estos productos que no los utilicen.

Si usted o alguien a quien conozca los ha utilizado o los pudiera haber utilizado, o si ha sufrido algún evento adverso o algún efecto secundario inesperado tras su uso, consulte de inmediato a un profesional de la salud cualificado o póngase en contacto con un centro de toxicología.

Todos los productos médicos deben proceder de proveedores autorizados y con licencia. Si dispone de información sobre la fabricación o el suministro de estos productos, póngase en contacto con la OMS en la dirección: rapidalert@who.int.

Referencias

1. ANMAT. Advertencias por incumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación en LABORATORIOS RAMALLO S.A. 24 de febrero de 2025. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/advertencias-por-incumplimiento-de-buenas-practicas-de-fabricacion-en-laboratorios-ramallo>
2. ANMAT. ANMAT informa que se inhiben las actividades productivas de la firma HLB PHARMA GROUP S.A, 13 de mayo de 2025. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-informa-que-se-inhiben-las-actividades-productivas-de-la-firma-hlb-pharma-group-sa>
3. ANMAT. Alertas ANMAT. <https://www.argentina.gob.ar/anmat/alertas>

Finasterida. Alteraciones en la regulación del estado de ánimo asociadas a la finasterida

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: finasterida, ideación suicida, inhibidores de testosterona 5-alfa reductasa, disfunción eréctil relacionado con finasterida

Una revisión publicada por el profesor Mayer Brezis de la Universidad Hebrea de Jerusalén revela vínculos entre el uso de *finasterida* (un medicamento que se receta con frecuencia para la caída del cabello), y trastornos como la depresión, la ansiedad y el suicidio [1].

El análisis, basado en informes de eventos adversos y registros de salud de varios países, muestra un patrón sostenido de efectos psiquiátricos y denuncia una falla sistemática de farmacovigilancia por parte de Merck, su fabricante, y de la FDA. A pesar de las advertencias disponibles desde hace más de dos décadas, las autoridades sanitarias actuaron con retraso: la FDA reconoció la depresión como efecto adverso en 2011 y añadió la ideación suicida en 2022.

Brezis destaca que la clasificación del medicamento como tratamiento cosmético limitó su monitoreo post comercialización, lo que permitió subestimar los riesgos. El estudio señala que el mecanismo de acción de la *finasterida*, que es la inhibición de la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT), puede alterar neuroesteroides como el alopregnanolona, esencial en la regulación del estado de ánimo, lo que explicaría casos de síndrome post *finasterida*, caracterizado por síntomas persistentes como insomnio, ansiedad, disfunción cognitiva e ideación suicida incluso tras suspender el fármaco [1].

Brezis califica la situación como un fracaso de salud pública y llama a una reforma urgente de la regulación farmacéutica, proponiendo suspender la comercialización de *finasterida* con fines cosméticos hasta reevaluar su seguridad, exigir estudios post comercialización obligatorios y registrar de manera sistemática el uso de este medicamento en las investigaciones de los suicidio.

El artículo original, titulado: “*Failing Public Health Again? Analytical Review of Depression and Suicidality From Finasteride*” y publicado en *The Journal of Clinical Psychiatry* (2025), concluye que el caso de la *finasterida* refleja una preocupante falta de acción ante riesgos conocidos, con consecuencias para la salud mental de miles de pacientes y potencialmente fatales [2].

Referencias:

1. The Hebrew University of Jerusalem. "Popular hair-loss pill linked to depression and suicide." ScienceDaily. ScienceDaily, 13 de octubre de 2025. www.sciencedaily.com/releases/2025/10/251013040343.htm
2. Mayer Brezis. Failing Public Health Again? Analytical Review of Depression and Suicidality From Finasteride. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2025; 86 (4) DOI: [10.4088/JCP.25nr15862](https://doi.org/10.4088/JCP.25nr15862) <https://www.psychiatrist.com/jcp/analytical-review-depression-suicidality-finasteride/>

Actualización de la FDA sobre la seguridad de Ixchiq (vacuna viva contra el chikungunya). La FDA suspende la licencia de productos biológicos: Comunicación de seguridad de la FDA.

(FDA Update on the Safety of Ixchiq (Chikungunya Vaccine, Live). FDA Suspends Biologics License: FDA Safety Communication) FDA, 22 de agosto de 2025

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-update-safety-ixchiq-chikungunya-vaccine-live>

Publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: seguridad de Ixchiq, vacuna viva contra chikungunya, suspenden licencia de Ixchiq

Hoy, 22/08/2025, el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER) de la FDA estadounidense ha suspendido la licencia biológica de la vacuna viva atenuada IXCHIQ de Valneva Austria GmbH. Esta vacuna fue aprobada inicialmente por la FDA mediante el procedimiento de aprobación acelerada en noviembre de 2023 para la prevención de la enfermedad causada por el virus chikungunya (CHIKV) en personas de 18 años o más con mayor riesgo de exposición al CHIKV.

La decisión del CBER se basa en graves problemas de seguridad relacionados con la vacuna, que parece estar causando una enfermedad similar a la chikungunya en quienes la reciben. Se ha registrado una muerte por encefalitis

directamente atribuible a la vacuna (la PCR del LCR fue positiva para la cepa del virus presente en la vacuna) y se han notificado más de 20 eventos adversos graves compatibles con una enfermedad similar a la chikungunya.

Entre los eventos adversos graves notificados se incluyen 21 hospitalizaciones y 3 fallecimientos.

Además, el beneficio clínico de la vacuna aún no se ha verificado en estudios clínicos confirmatorios. El análisis de riesgo-beneficio del CBER muestra, en términos generales, que la vacuna no ofrece beneficios que superen los riesgos, en la mayoría de los escenarios plausibles. Por estas razones, el CBER considera que esta vacuna no es segura y que su administración a la población supondría un peligro para la salud.

Retiros de lotes

Amfotericina B. **Alerta sanitaria: Falsificación y adulteración de AmBisome® 50mg, solución**
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), 18 de agosto de 2025
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1015956/Alerta_Sanitaria_AmBisome_18082025.pdf

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) informa sobre la falsificación y adulteración del producto AmBisome® (Amfotericina B) Solución, 50 mg, con número de lote 026821C.

La presente alerta sanitaria se emite derivado del análisis técnico-documental de la información sometida por el titular del registro sanitario Específicos Stendhal, S.A. de C.V., quien notificó el hallazgo del producto AmBisome® (Amfotericina B) Solución, 50 mg, con número de lote 026821C, el cual presenta dos fechas de caducidad no reconocidas: OCT 25 y OCT 26.

El producto original AmBisome® (Amfotericina B) Solución, 50 mg, contaba con una fecha de caducidad de OCT 23, por lo que actualmente ya no debe encontrarse a la venta el producto con número de lote 026821C.

Al tratarse de un producto falsificado y adulterado, no se garantiza la calidad, seguridad y eficacia de este, ya que representa un riesgo para la salud de las personas que lo utilicen, debido a que se desconoce la calidad sanitaria de los ingredientes, condiciones de fabricación, almacenamiento y transporte.

Por lo anterior, COFEPRIS emite las siguientes recomendaciones a la población en general y a profesionales de la salud:

- No adquirir ni usar el producto AmBisome® (Amfotericina B) Solución, 50 mg, con número de lote 026821C con cualquier fecha de caducidad, ya que puede ocasionar daños a la salud.
- En caso de identificar a la venta el producto referido, no adquirirlo y de contar con información sobre su posible

comercialización, realizar la denuncia sanitaria correspondiente.

- Reportar cualquier reacción adversa o malestar a través del siguiente enlace VigiRam o al correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Distribuidores y farmacias:

- Adquirir medicamentos únicamente con distribuidores autorizados y validados por la empresa titular del registro sanitario, que deberán contar con licencia sanitaria y aviso de funcionamiento; así como contar con la documentación de la legal adquisición del producto.
- Consultar la plataforma de distribuidores irregulares de medicamentos, para evitar la adquisición de productos en establecimientos que incumplen con la legislación sanitaria vigente.

COFEPRIS mantendrá las acciones de vigilancia sanitaria e informará a la población en caso de identificar nuevas evidencias, con el fin de evitar que productos, servicios o establecimientos incumplan la legislación sanitaria vigente y representen un riesgo para la salud de la población.

“El presente, se emite con fundamento en los artículos 4º, párrafo cuarto, de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17 y 39, fracción XXI, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1, 17 Bis, fracción I, de la Ley General de Salud; y 3, fracción I, 12 del Reglamento de la Comisión Federal para protección contra Riesgos Sanitarios.”

Colirios oftálmicos. La FDA ordena el retiro de lotes de soluciones oftálmicas por fallas de calidad

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: *Azelastina HCl, Brimonidina Tartrato/Timolol Maleato, Ketorolaco Trometamina, Timolol Maleato*, FDA retira soluciones oftálmicas

La FDA emitió nuevas alertas de retiro de varios medicamentos oftálmicos de venta con receta para el tratamiento del glaucoma y las alergias oculares. La medida obedece principalmente a problemas en el proceso de esterilización y defectos en el empaque de los productos farmacéuticos.

Los fármacos involucrados incluyen: *Azelastina HCl, Brimonidina Tartrato/Timolol Maleato, Ketorolaco Trometamina y Timolol Maleato*, todos clasificados bajo la categoría Clase II. Los retiros fueron reportados en la base de datos de Enforcement Reports de la FDA, donde los productos se clasifican según el nivel de riesgo: la Clase I para los productos que conllevan riesgos graves o muerte, Clase II cuando los efectos reversibles o

la baja probabilidad de causar daño grave es baja, y Clase III para bajo riesgo de conllevar consecuencias para la salud.

Las causas más comunes de estas acciones regulatorias incluyen fallas en la manufactura, incumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación establecidas en la normativa 21 CFR Parte 211 y deficiencias en el control de calidad o esterilidad.

Los tres primeros soluciones oftálmicas productos, *Azelastina, Brimonidina Tartrato/Timolol Maleato y Ketorolaco Trometamina*, fueron fabricados por Apotex en Toronto, Canadá, y retiradas del mercado el 28 de mayo de 2025 por falta de garantía de que los fármacos cumplieran con los criterios de esterilización idóneos. Este tipo de incumplimiento representa un riesgo sanitario significativo, dado que los medicamentos

oftálmicos deben ser completamente estériles para evitar infecciones oculares.

Aunque el retiro es a nivel de proveedor y no está dirigido directamente a los consumidores, la FDA recomienda que los usuarios verifiquen los lotes afectados en el informe de cumplimiento para descartar el uso de productos comprometidos.

El cuarto retiro corresponde a *Timolol Maleato* gotas oftálmicas, elaborado por FDC Limited en India y distribuido por Rising Sun Pharmaceuticals en EE UU. Este medicamento, utilizado para tratar el glaucoma, fue retirado el 18 de abril de 2025 en su presentación por 10 mL y el 5 de julio de 2025 en su presentación por 5 mL por defectos en el diseño del envase. El pico del tapón puede quedar atascado en la boquilla, impidiendo la correcta administración del producto. Aunque también se trata de un retiro a nivel de proveedor, la FDA aconseja consultar los números de lote específicos incluidos en el reporte oficial.

Además de los retiros, la FDA continúa emitiendo cartas de advertencia a fabricantes por violaciones a las normas de producción y etiquetado para impedir la entrada de productos farmacéuticos no conformes o fabricados bajo condiciones inadecuadas. Estas acciones buscan garantizar que los medicamentos disponibles en el mercado estadounidense cumplan con los más altos estándares de seguridad y eficacia.

La publicación destaca la importancia de que pacientes, farmacéuticos y profesionales de la salud consulten regularmente las bases de datos de la FDA (*Enforcement Reports*, *Warning Letters* y *Drug Imports Alerts*) para verificar si los medicamentos en uso forman parte de los lotes retirados.

Fuente original:

Rowley, K. FDA Drug Recalls and Warnings: Recalls for Glaucoma Eye Medications and Allergy Eye Drops. MED Shadow, 4 de septiembre de 2025. <https://medshadow.org/recalls-for-glaucoma-eye-medications-and-allergy-eye-drops/>

Dobutamina. **Inmovilización de 2 lotes del producto Dobutamina Richet**
Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT), 18 de septiembre de 2025
<https://www.argentina.gob.ar/noticias/inmovilizacion-de-2-lotes-del-producto-dobutamina-richet>

La ANMAT informa en carácter preventivo, la inmovilización del lote y prohibición de uso del producto:

Dobutamina Richet / *dobutamina* (como clorhidrato) 250 mg/20 ml, solución inyectable para perfusión, envase conteniendo 50 frascos ampolla por 20 ml, Certificado N° 44.410, titularidad de la firma Laboratorios Richet S.A.

Lote 42874, vencimiento 06/26
Lote 42180, vencimiento 10/25

Se trata de un producto utilizado como estimulante cardíaco.

La medida fue tomada por sospecha de desvío de calidad del lote.

Esta Administración Nacional indica a las instituciones no hacer uso de lote de producto hasta tanto se establezca la medida regulatoria y concluyan las investigaciones del caso.

Multixidina. **Alerta DIGEMID N° 81 – 2025: Actualización sobre la inmovilización y retiro del mercado de lote del producto multixidina 2% solución tópica en acciones de control y vigilancia sanitaria**
Ministerio de Salud del Perú

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), 15 de julio de 2025
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/alertas-modificaciones/2025/alerta-digemid-no-81-2025/>

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid) del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos del sector público y privado, y al público en general lo siguiente:

La Digemid actualiza la Alerta Sanitaria N° 70-2025 publicada el 26 de mayo de 2025, como resultado de las acciones de control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios a nivel nacional, se ha identificado que el establecimiento farmacéutico Plastimedie Sociedad Comercial de Responsabilidad Limitada, ha distribuido un lote del producto farmacéutico el cual no cuenta con documentos que avalen su procedencia, no asegurando su calidad, seguridad y eficacia del siguiente producto:

Producto Farmacéutico

Nombre: Multixidina 2% solución tópica
Lote: P-2090054
Registro Sanitario: EN-05413
Fecha de vencimiento: 09-2026
Titular del R.S. Plastimedie Sociedad Comercial de Responsabilidad Limitada

Existiendo la posibilidad de que este producto haya sido adquirido o este en posesión de los establecimientos de salud, se recomienda abstenerse de utilizarlos. La Digemid realiza la presente comunicación a fin de salvaguardar la salud de la población y evitar problemas que se puedan derivar de su utilización. Cualquier consulta comunicarse al teléfono (01) 631-4300 anexo 6202.

Pertuzumab. Alerta sanitaria INVIMA N.º 201-2025: Perjeta® 420 mg/14 mL solución concentrada para infusión, lote H0487801

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), 7 de julio 2025

https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2025/JULIO/Alerta%20No.%2023201-2025%20-%20PERJETA%C2%AE%20420%20MG_14%20ML%20SOLUCI%C3%A9N%20CONCENTRADA%20PARA%20INFUSI%C3%A9N%20con%20numero%20de%20lote%20H0487801%20.pdf

Nombre del producto: Perjeta® 420 MG/14 ML solución concentrada para infusión con numero de lote H0487801

Registro sanitario: INVIMA 2023MBT-0015110-R1

Principio Activo: PERTUZUMAB 420 MG

Fuente de la alerta: Denuncia

No. Identificación interno: MA2506-066



Descripción del caso

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), advierte a la ciudadanía sobre la posible falsificación del producto PERJETA® 420 MG/14 ML solución concentrada para infusión, con numero de lote H0487801.

Por lo anterior, su comercialización en Colombia es ilegal (Ver lote de la imagen).

En Colombia, el producto PERJETA® 420 MG/14 ML solución concentrada para infusión, cuenta con registro sanitario vigente número INVIMA 2023MBT-0015110-R1, bajo la modalidad de importar y vender.

El titular del registro sanitario F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD confirmó que el lote mostrado en la imagen no corresponde a un número de lote válido para el vial del producto terminado de PERJETA® 420 MG/14 ML solución concentrada para infusión de Roche de acuerdo con el sistema global y muestra de retención del lote genuino.

Asimismo, se resalta la importancia de la investigación realizada por el titular, en la cual, se evidencian las siguientes diferencias con respecto al producto original (Ver imagen):

1. Diseño gráfico diferente, con errores en la tipografía, colores, logotipos, símbolos, ubicación de la información y errores ortográficos.
2. Datos variables incorrectos, como número de lote inexistente, fechas de fabricación y vencimiento erróneas, vida útil no válida y presencia de códigos no autorizados.

3. Baja calidad de impresión en textos, logotipos y códigos de barras.
4. Etiquetas de seguridad falsas, tanto en la evidencia de manipulación como en la etiqueta holográfica, con números de serie no genuinos.
5. Diferencias físicas en la forma de la caja, tipo de cartón, perforaciones y ausencia de características antirrobo.
6. Tapón y sello de aluminio con diferencias en color, forma, tamaño y acabado, distintos al producto genuino.
7. Etiqueta del vial con material, ubicación y proporciones distintas a las del producto original.
8. Vial de vidrio con diferencias físicas notables en comparación con el vial genuino.
9. Material del papel del inserto diferente al utilizado por Roche.
10. Dimensiones, plegado y encolado distintos a los del inserto genuino.
11. Códigos de barras ilegibles, impidiendo la verificación de su contenido.

El producto de la presente alerta es considerado fraudulento, conforme lo establecido en el Artículo 2 literal c, Decreto 677 de 1995, la norma en comentario especifica: “(...) El que no proviene del titular del Registro Sanitario, del laboratorio fabricante o del distribuidor o vendedor autorizado, de acuerdo con la reglamentación (...)”.

De acuerdo con la normatividad sanitaria vigente, el vial del producto PERJETA® 420 MG/14 ml solución concentrada para infusión con numero de lote H0487801, se considera fraudulento y

no ofrece garantías de calidad, seguridad y eficacia, representando un riesgo para la salud de los consumidores.

Adicionalmente, se desconoce su contenido real, trazabilidad, condiciones de almacenamiento y transporte.

En varias oportunidades, el Invima ha alertado sobre los riesgos que tienen este tipo de producto, para la salud de quienes los utilizan, 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 si tienen número de registro sanitario el producto antes de utilizarlo, verificando su autenticidad a través del siguiente enlace link:

http://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_e.ncabcum.jsp 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 el Vial del producto PERJETA® 420 MG/14 ml solución concentrada para infusión con número de lote H0487801 indicado en la imagen.
2. No compre medicamentos ni productos Fitoterapéuticos, ni 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 este producto:
 - 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 del correo electrónico 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 este producto.
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.

A los establecimientos titulares, distribuidores y comercializadores Absténgase de distribuir y comercializar este producto previamente mencionado, pues su comercialización puede implicar ser sujeto de la aplicación de medidas sanitarias de seguridad.

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

1. En el evento de encontrar pacientes que consuman el Vial del producto PERJETA® 420 MG/14 ml solución concentrada para infusión con número de lote H0487801 se debe indicar la suspensión del consumo de este e informar sobre los posibles riesgos para la salud que se pudieran presentar.
2. Notifique al Invima sobre la adquisición de producto mencionado con los datos suministrados por los pacientes sobre la dirección y medio de adquisición del producto fraudulento.

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.

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Acetato de glatiramero. **Health Canada modifica la información de riesgos relacionados con Copaxone**
Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: acetato de glatiramero, efectos adversos, Copaxone y anafilaxia, advertencia de Health Canada sobre acetato de glatiramero, shock anafiláctico y Copaxone, síntomas de anafilaxia, Esclerosis Múltiple

El *acetato de glatiramero* (Copaxone) está indicado para el tratamiento de pacientes ambulatorios con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente y se ha asociado con reacciones anafilácticas graves, que pueden ser potencialmente fatales y que se pueden presentar en cualquier momento durante el tratamiento, desde la primera dosis hasta meses o incluso años

después de iniciada la terapia, aunque su ocurrencia es poco frecuente ($\geq 0.1\%$ a $< 1\%$).

Health Canada aclara que la mayoría de los casos reportados se desarrollan dentro de la primera hora posterior a su administración, y que algunos casos requieren intervención médica inmediata con *epinefrina* y otros tratamientos de soporte. También se aclara que en Canadá no se han registrado casos relacionados con *acetato de glatiramero* con desenlace fatal.

Los productos afectados incluyen jeringas prellenadas de Copaxone para un solo uso, de administración por vía subcutánea, en presentación de 20 mg/mL y de 40 mg/mL, y cualquier otro producto que contenga *acetato de glatiramer*.

La recomendación de Health Canada para los profesionales de la salud (incluyendo neurólogos, personal de salas de emergencia, enfermería y farmacéuticos), es informar a los pacientes y cuidadores sobre los signos y síntomas de una reacción anafiláctica como la dificultad respiratoria, hinchazón de cara, labios, lengua o garganta, mareos, colapso, erupción cutánea generalizada, palpitaciones, temblores y dificultad para tragar, respirar o hablar.

También se advierte que es crucial decir a los pacientes y cuidadores que deben buscar atención médica inmediata si presentan estos síntomas, y que deben suspender inmediatamente el tratamiento con Copaxone si ocurre una reacción anafiláctica.

Los profesionales también deben distinguir las reacciones anafilácticas de las reacciones inmediatas posterior a la inyección, que son transitorias, suelen aparecer unos minutos después de la administración, incluyen síntomas como rubor facial, dolor torácico, palpitaciones, ansiedad, disnea y urticaria, y generalmente se resuelven sin tratamiento específico en aproximadamente 30 minutos. Sin embargo, la anafilaxia se caracteriza por un inicio súbito, síntomas más graves, progresión rápida y la necesidad de tratamiento urgente.

Health Canada, en colaboración con Teva Canada Innovation, actualizó la Monografía del Producto Canadiense (CPM) de Copaxone para incluir esta información sobre el riesgo de anafilaxia en cualquier momento durante el tratamiento.

Esta comunicación resalta la importancia de la educación del paciente y sus cuidadores, la orientación a los profesionales de la salud en la vigilancia clínica continua y la pronta intervención médica ante signos de anafilaxia, para favorecer la disminución del riesgo de complicaciones graves y la seguridad del tratamiento con *acetato de glatiramer* a lo largo del tiempo.

Nota de SyF: La FDA agregó en enero de este año un recuadro de advertencia, el nivel más alto de alerta, en la información para la prescripción del *acetato de glatiramer*, comercializado bajo los nombres Copaxone, Glatopa y como genéricos. Puede ampliar la información de esta alerta aquí:

https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/may202501/15_ac/

Fuente Original:

Health Canada. Important Safety Information on COPAXONE (glatiramer acetate) and the Risk of Anaphylactic Reactions Which May Occur at Any Time Following Initiation of Treatment, 21 de Agosto de 2025. <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/important-safety-information-copaxone-glatiramer-acetate-and-risk-anaphylactic>

Burosumab. Riesgo de hipercalcemia severa en pacientes que reciben Crysvita

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: *burosumab*, Crysvita, hipercalcemia severa, hipofosfatemia ligada al cromosoma X, osteomalacia inducida por tumores, hiperparatiroidismo terciario

El *burosumab* (Crysvita) está indicado en adultos y en niños mayores de 6 meses para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (una enfermedad hereditaria poco frecuente que causa niveles bajos de fósforo en la sangre), y para tratar la hipofosfatemia causada por el exceso de una proteína llamada FGF23 en las personas adultas que padecen osteomalacia inducida por tumores., cuando los tumores responsables no pueden extirparse completamente mediante cirugía o no pueden localizarse.

El *burosumab* se presenta como una solución inyectable para aplicación por vía subcutánea y está disponible en concentraciones de 10mg/mL, 20mg/mL o 30mg/mL.

Recientemente, Health Canada emitió nueva información de seguridad para profesionales de la salud alertando sobre el riesgo de hipercalcemia severa en pacientes que presentan hiperparatiroidismo terciario preexistente, y en personas con otros factores de riesgo identificados como la inmovilización prolongada, deshidratación, hipervitaminosis D o insuficiencia renal.

Se han reportado incrementos de calcio sérico (hipercalcemia) de leves a moderadas en pacientes tratados con *burosumab*, incluso

al inicio del tratamiento, y en algunos casos, se ha observado un aumento concomitante de los niveles de hormona paratiroidea (PTH). En el contexto post-comercialización del *burosumab*, se han documentado casos de hipercalcemia severa en pacientes con hiperparatiroidismo terciario subyacente y con factores de riesgo adicionales, lo que resalta la importancia de la vigilancia clínica durante la terapia.

Para minimizar estos riesgos, los profesionales de la salud deben abstenerse de administrar *burosumab* a pacientes con hipercalcemia, de moderada a severa, hasta que la condición haya sido controlada adecuadamente. Es fundamental monitorizar de manera continua los niveles séricos de calcio y PTH antes y durante el tratamiento.

La hipercalcemia leve o moderada puede ser asintomática, pero cuando se presentan síntomas, estos pueden incluir estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito y poliuria. La hipercalcemia prolongada o severa puede conducir a complicaciones graves como lesión renal, arritmias cardíacas y disfunción del sistema nervioso.

Health Canada, en colaboración con Kyowa Kirin, Inc., ha actualizado la Monografía del Producto Crysvita para incluir esta información y está comunicando estos hallazgos a través de su base de datos de alertas de seguridad y mediante notificaciones electrónicas a los profesionales de la salud.

Los pacientes deben ser informados sobre la importancia de reportar cualquier efecto adverso y deben discutir con su profesional de la salud cualquier inquietud relacionada con el fármaco Crysvida. Cualquier caso de hipercalcemia u otros efectos adversos deben ser reportados a Kyowa Kirin, Inc. o a Health Canada a través de los canales establecidos.

En conclusión, el *burosumab* representa una opción terapéutica efectiva para el manejo de la hipofosfatemia secundaria a las condiciones mencionadas, y su uso seguro requiere una

vigilancia estricta de los niveles séricos de calcio y PTH, especialmente en pacientes con hiperparatiroidismo terciario y con otros factores de riesgo asociados, con el fin de prevenir complicaciones graves.

Fuente original:

Health Canada. Important Safety Information on CRYSVITA (burosumab) and the Risk of Severe Hypercalcemia in Patients with Tertiary Hyperparathyroidism. 25 de Agosto de 2025. <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/important-safety-information-crysvita-burosumab-and-risk-severe-hypercalcemia-patients>

Ciltacabtagén Autoleucel. La FDA aprueba cambios en el etiquetado que incluyen una advertencia en recuadro (*Boxed warning*) sobre el riesgo de enterocolitis asociada a células efectoras inmunitarias tras el tratamiento con *ciltacabtagén autoleucel* (Carvykti, Janssen Biotech, Inc.)

U.S. Food & Drug Administration

Comunicación de seguridad de medicamentos de la FDA, 10 de octubre de 2025

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-approves-labeling-changes-include-boxed-warning-immune-effector-cell-associated-enterocolitis>

Publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)*

Tags: enterocolitis, células efectoras inmunitarias, tratamiento con *ciltacabtagén autoleucel*, Carvykti, Johnson & Johnson, Biotech

Resumen del problema

La FDA ha recibido informes de enterocolitis asociada a células efectoras inmunitarias (IEC-EC por su sigla en inglés, *immune effector cell-associated enterocolitis*), en pacientes tratados con Carvykti. Estos informes proceden de ensayos clínicos y de datos de eventos adversos posteriores a la comercialización.

Los pacientes con IEC-EC presentaron diarrea grave o prolongada, dolor abdominal y pérdida de peso, requiriendo nutrición parenteral total. La IEC-EC se presentó entre semanas y meses después de la infusión de Carvykti. Además de los cuidados de apoyo y de la nutrición parenteral total, fue necesario administrar tratamiento con diversas terapias inmunosupresoras, incluyendo corticosteroides. La IEC-EC se asoció con desenlaces fatales por perforación intestinal y sepsis.

La FDA ha completado la revisión de los datos del ensayo clínico y los informes de eventos adversos posteriores a la comercialización, y ha aprobado actualizaciones a las secciones de Advertencia en Recuadro Negro (*Boxed warning*), Advertencias y Precauciones y, a la sección Reacciones Adversas - Experiencia Posterior a la Comercialización de la información para la prescripción y la Guía de Medicamentos, para incluir el riesgo de IEC-EC.

Los pacientes y participantes en ensayos clínicos con IEC-EC deben recibir tratamiento según las directrices institucionales, incluyendo la derivación a especialistas en gastroenterología y enfermedades infecciosas. En pacientes con IEC-EC refractaria al tratamiento, se debe considerar la realización de estudios adicionales para descartar un linfoma de células T del tracto gastrointestinal, el cual se ha reportado en pacientes con IEC-EC refractarios al tratamiento, en el contexto posterior a la comercialización.

Además, la FDA ha aprobado actualizaciones de la sección de Estudios Clínicos de la información para la prescripción, incluyendo los datos de supervivencia global del ensayo CARTITUDE-4, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado en pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario a *lenalidomida*, que habían recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador. Con una mediana de seguimiento estimada de 33,6 meses, un segundo análisis intermedio preespecificado mostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global en el grupo de Carvykti en comparación con el grupo que recibió el tratamiento estándar.

La FDA ha determinado que el beneficio general de Carvykti sigue superando los riesgos potenciales para el uso aprobado, incluyendo el beneficio para la supervivencia global en pacientes tratados con Carvykti.

Para informar sobre posibles eventos adversos, incluidos los IEC-EC, comuníquese con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch

Comentario de SyF: Según Fierce Pharma, un portavoz de Johnson & Johnson informó que un análisis retrospectivo de los estudios clínicos de Carvykti® (*ciltacabtagén autoleucel*) evidenció que cerca del 1 % de los pacientes desarrolló enterocolitis asociada a células efectoras inmunitarias (IEC-EC), una complicación infrecuente pero clínicamente relevante y señaló que Johnson & Johnson continúa fortaleciendo las estrategias de farmacovigilancia activa y la capacitación de los equipos de salud para garantizar un manejo oportuno de los efectos adversos asociados a esta terapia celular [1].

Referencia:

1. Dunleavy, K. FDA adds warning to label of J&J, Legend's Carvykti for potentially fatal intestinal disorder. Fierce Pharma, 13 de octubre de 2025. <https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-adds-warning-label-jjs-carvykti-potentially-fatal-intestinal-disorder>

Inavolisib. Alerta sobre cetoacidosis grave en pacientes bajo tratamiento por cáncer de mama

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: *inavolisib*, *Itovebi*, inhibidor de PI3K-alfa, *palbociclib*, *fulvestrant*, cáncer de mama metastásico y mutación PIK3CA.

Health Canada emitió una advertencia dirigida a los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento del cáncer de mama (oncólogos, cirujanos oncólogos, farmacéuticos, enfermeras oncólogas), sobre la detección de casos de cetoacidosis grave o fatal en pacientes tratados con *inavolisib* (Itovebi), un inhibidor de la PI3K-alfa indicado, junto con *palbociclib* y *fulvestrant*, para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y mutación PIK3CA.

Producto que genera la alerta: ITOVEBI (*inavolisib*) tabletas por 3 mg y 9 mg.

En el periodo post comercialización se notificaron dos casos de cetoacidosis con desenlaces graves, ambos en pacientes con diabetes tipo 2, uno de ellos con insuficiencia renal y control glucémico deficiente. La cetoacidosis es una emergencia médica caracterizada por hiperglucemia, desequilibrio hidroelectrolítico, acidosis metabólica y acumulación sérica de cuerpos cetónicos (cetonemia), que puede ocasionar complicaciones potencialmente mortales si no se trata de forma inmediata.

Aunque en el ensayo clínico INAVO120 (WO41554, NCT04191499) no se registraron casos de cetoacidosis, la hiperglucemia se reconoce como un riesgo de los inhibidores PI3K/AKT, debido a la alteración del mecanismo de señalización de la insulina.

Health Canada recomienda no iniciar *inavolisib* hasta que los niveles de glucosa en sangre estén bien controlados y estables, los pacientes deben permanecer muy bien hidratados antes y durante el tratamiento con *inavolisib*. Además, se deben realizar pruebas de glucosa en ayunas y de hemoglobina glicosilada antes y durante el tratamiento, y hay que aumentar la frecuencia del monitoreo, especialmente en pacientes con diabetes y en

pacientes con riesgo elevado de hiperglucemia como las personas en tratamiento con corticosteroides o infecciones activas.

En caso de hiperglucemia, se deben seguir las guías de ajuste de dosis incluidas en la monografía canadiense del producto (*Canadian Product Monograph*, CPM). Se aconseja considerar la evaluación por un especialista en endocrinología, diabetólogo o con experiencia en pacientes que requieren control intensivo de la glucemia.

Para los pacientes se enfatiza la importancia de mantenerse bien hidratados y de buscar atención médica inmediata ante síntomas compatibles con cetoacidosis, como la sed excesiva, necesidad de orinar con mayor frecuencia (poliuria), náuseas, debilidad, dificultad para respirar o cambios en el olor del aliento similar a la manzana fermentada (halitosis cetósica).

Como medida regulatoria, Health Canada, en colaboración con Hoffmann-La Roche Limited, actualizó la Monografía del Producto de ITOVEBI para incluir estas advertencias y recomendaciones de manejo.

La información se ha difundido a través de la Base de Datos de Alertas y Retiros de Productos y del sistema de notificación MedEffect™, reforzando la vigilancia de seguridad.

Se insta a los profesionales de la salud y a los pacientes a reportar cualquier caso de cetoacidosis u otros efectos adversos graves asociados al uso de ITOVEBI, a fin de contribuir a la detección temprana y gestión de riesgos relacionados con este medicamento.

Fuente Original:

Health Canada. ITOVEBI (*inavolisib*) and the Risk of Life-Threatening Ketoacidosis. Recalls and safety alerts, 9 de octubre de 2025.

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/itovebi-inavolisib-and-risk-life-threatening-ketoacidosis>

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina bajo la lupa de Public Citizen

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: antidepresivos, *Celexa*, *citalopram*, *Lexapro*, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), *Prozac*, *fluoxetine*, *Luvor*, *Paxil*, *Zoloft*, *Anafranil*, *Cymbalta*, *Tofranil*, *Remeron*, *Serzone*, *Effexor*, antidepresivos se asocian a mayor riesgo de suicidio, antidepresivos duplican el riesgo de suicidio, efectos secundarios graves de antidepresivos, riesgo de suicidio menores de 25 años

El reciente artículo publicado por Mad in America expone cómo Public Citizen presentó una petición formal ante la FDA para que se impusiera una advertencia de caja negra ("*black box warning*") a los antidepresivos de la clase de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) por el riesgo de suicidio inducido [1]. Sin embargo, la agencia reguladora

denegó la solicitud argumentando que no había evidencia suficiente o concluyente para emprender esa acción.

Bajo la dirección del doctor Sidney Wolfe, el Grupo de investigación en salud de Public Citizen documentó durante décadas los efectos adversos de numerosos medicamentos, señalando que más de 100.000 personas mueren cada año por reacciones adversas prevenibles. En 1988, el Dr. Wolfe publicó la guía *Worst Pills, Best Pills*, donde clasificó cientos de medicamentos según su seguridad y advirtió que muchos, incluidos los antidepresivos ISRS, presentan riesgos que superan sus beneficios y deberían evitarse o usarse con precaución.

La investigación del Dr. Steven Hyman, exdirector del Instituto Nacional de Salud Mental de EE UU, sobre el efecto cerebral de los ISRS concluyó que los antidepresivos ISRS alteran (cualitativa y cuantitativamente) las funciones de neurotransmisión. En 2017, el Dr. Peter Gøtzsche (cofundador de la Colaboración Cochrane), analizó 70 ensayos clínicos y encontró que los ISRS duplican el riesgo de suicidio y de conductas violentas. Un año después, un artículo publicado en *JAMA* confirmó que numerosos medicamentos de venta con receta pueden causar depresión como efecto adverso, e incluyó por primera vez a los ISRS dentro de esa categoría [1].

Public Citizen ha criticado la falta de independencia del ente regulador frente a la presión de la industria farmacéutica por las demoras en su pronunciamiento oficial sobre advertencias de los efectos graves de los ISRS, como el aumento del riesgo de suicidio, la disfunción sexual y los severos síntomas de abstinencia. Pese a la falta de evidencia sólida sobre la eficacia de los ISRS, confirmada por estudios como el STAR*D de 2006 que mostró resultados similares al placebo, estos fármacos se siguen prescribiendo ampliamente [1].

La negativa de la FDA pone en evidencia la tensión latente entre la sociedad civil organizada (representada por Public Citizen), y las entidades reguladoras en materia de farmacovigilancia. Public Citizen argumenta que el volumen de datos postcomercialización y los informes de eventos adversos justifican una actualización del etiquetado de estos medicamentos, en particular para pacientes jóvenes, y por el aumento de la prescripción de ISRS en diferentes contextos clínicos. Al mismo tiempo, la FDA, adopta una posición cautelosa, postura que genera críticas sobre si está actuando con la celeridad que demanda la evidencia presentada.

Desde la perspectiva de la farmacovigilancia, este caso subraya aspectos clave:

- La existencia de señales que ponen en riesgo la seguridad de poblaciones específicas (como aumento del riesgo de suicidios en adultos jóvenes), que pueden requerir reevaluación regulatoria.
- La dificultad de traducir esas señales en decisiones regulatorias (por ejemplo, imponer advertencias más severas) cuando los datos no resultan definitivos o concluyentes pese al riesgo identificado.

- El acceso público a la evidencia y la presión de actores externos para que los mecanismos de supervisión respondan con prontitud a los nuevos hallazgos refleja fallos en la transparencia.
- La exposición a medicamentos con amplio reconocimiento post comercialización de riesgos que ponen en peligro la vida frente a la protección de los derechos a la salud y la vida.

La petición de Public Citizen tiene implicaciones concretas para médicos, pacientes y sistemas de salud. Si bien los ISRS pueden tener un papel terapéutico establecido en trastornos del estado de ánimo y ansiedad, el riesgo de suicidio (y la demanda de advertencias más duras), obliga a reforzar la vigilancia, la comunicación de riesgos, y la toma de decisiones compartidas. Además, subrayan la importancia de la vigilancia postmercado activa, del reporte sistemático de eventos adversos y de que los profesionales de la salud estén alertas ante señales que puedan modificar la relación beneficio-riesgo de los tratamientos prescritos.

Este caso también puede servir como aviso para sistemas regulatorios en otros países, donde la introducción, seguimiento y actualización de advertencias de seguridad debe alinearse con los principios de eficacia, seguridad, accesibilidad y equidad. En un contexto globalizado del mercado farmacéutico, las decisiones de grandes agencias como la FDA inciden indirectamente en las normativas regionales y en las prácticas clínicas, de modo que una deliberación robusta, basada en evidencia y con participación de múltiples actores resulta esencial.

Nota de SyF: Puede ampliar acá información relacionada con riesgos asociados a los ISRS:

https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/may202505/70_pr/
https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/may202501/35_an/

Fuente Original:

1. Leventhal, A. Public Citizen, the FDA, and SSRI Safety. Mad in America, 28 de agosto de 2025. <https://www.madinamerica.com/2025/08/public-citizen-the-fda-and-ssri-safety/>

Metilfenidato. Cambio al etiquetado/ficha técnica de los estimulantes de liberación prolongada para tratar el TDAH en niños

Salud y Fármacos
Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: anfetaminas, metilfenidato, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, TDAH, pérdida de peso en niños

La FDA ha fortalecido las medidas de seguridad para los estimulantes de liberación prolongada empleados en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (que incluye las anfetaminas y el *metilfenidato*) y exige que todos los productos de este tipo incluyan en el etiquetado (o ficha técnica) una advertencia explícita en el apartado Limitación de uso.

Esta modificación se fundamenta en evidencia reciente que muestra un mayor riesgo de pérdida de peso y otros efectos adversos en niños menores de seis años, población para la cual estos medicamentos no cuentan con aprobación regulatoria.

El análisis de datos clínicos y farmacocinéticos reveló que los menores de seis años presentan niveles plasmáticos más altos y reacciones adversas más intensas frente a estos fármacos que los niños mayores. En particular, se documentó una pérdida de peso clínicamente relevante (equivalente a una disminución igual o

superior al 10% del peso corporal), tanto en estudios a corto como a largo plazo. Con base en estos hallazgos, la agencia concluyó que, en este grupo etario, los posibles beneficios del tratamiento no superan sus riesgos.

Ante este escenario, la FDA instó a los profesionales de la salud a vigilar el crecimiento y desarrollo de los niños en tratamiento, y a considerar la suspensión o cambio de medicación si se evidencia pérdida de peso. A su vez, los fabricantes deberán actualizar sus etiquetas para reflejar la mayor exposición

sistémica y la frecuencia incrementada de eventos adversos en los menores de seis años.

La agencia recordó que, aunque se puede prescribir fuera de indicación (*off-label*), las decisiones deben sustentarse en una evaluación rigurosa del balance riesgo-beneficio individual.

Fuente Original:

Englovitch, J. New label requirement for ADHD stimulants warns of weight-loss risk in young children. Regulatory News, julio de 2025. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/7/new-label-requirement-for-adhd-stimulants-warns-of>

Modafinilo y armodafinilo. Public Citizen solicita a la FDA que contraindique el uso de dos fármacos que promueven el estado de vigilia durante el embarazo

(Public Citizen Petitions the FDA To Contraindicate Use of Two Wakefulness-Promoting Drugs During Pregnancy)

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: advertencia de recuadro en productos con modafinilo, efectos adversos de NUVIGIL, seguridad de modafinilo, toxicidad embriofetal modafinilo y armodafinilo, malformaciones congénitas por exposición intrauterina a medicamentos

En mayo de 2025, Public Citizen presentó una petición ante la FDA para solicitar que se contraindicara el uso de los fármacos orales que se utilizan ampliamente para promover el estado de vigilia durante el embarazo, —el *modafinilo* (Provigil y genéricos) [1] y el *armodafinilo* (Nuvigil y genéricos) [2]—, debido a su potencial para causar malformaciones congénitas graves en los fetos expuestos [3].

Del mismo modo, solicitamos a la agencia que exigiera la contraindicación del uso de *modafinilo* y *armodafinilo* en mujeres que podrían quedar embarazadas y que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces. También solicitamos a la FDA que exigiera advertencias de caja negra (las advertencias más destacadas que la agencia puede exigir), para resaltar el riesgo de toxicidad embriofetal en las etiquetas de ambos medicamentos.

En EE UU, la etiqueta vigente del *modafinilo* indica que "solo se debe utilizar durante el embarazo si sus posibles beneficios justifican el posible riesgo para el feto", y la etiqueta del *armodafinilo* afirma que "se desconoce si [el medicamento] puede dañar al feto". Sin embargo, existe evidencia suficiente, procedente de estudios en animales y estudios observacionales postcomercialización —incluyendo los resultados provisionales de un registro exigido por la FDA—, que respalda las advertencias de precaución sobre su contraindicación durante el embarazo, que solicitamos en nuestra petición.

Acerca del *modafinilo* y el *armodafinilo*

La FDA aprobó los fármacos *modafinilo* y *armodafinilo*, de acción central y estructura similar, para mejorar el estado de vigilia en adultos con somnolencia excesiva asociada a la narcolepsia en 1998 y 2007, respectivamente. La narcolepsia es un trastorno crónico del sueño, poco frecuente, que se caracteriza por una somnolencia diurna excesiva y episodios breves de sueño involuntario, así como por otros síntomas, como parálisis del sueño y alucinaciones relacionadas con el sueño.

Posteriormente, la FDA amplió las indicaciones aprobadas para

la promoción de la vigilia de *modafinilo* y *armodafinilo*, incluyendo las de su uso en adultos con apnea obstructiva del sueño (trastorno caracterizado por bloqueos repetidos de las vías respiratorias superiores durante el sueño) y en personas con alteraciones del ciclo sueño-vigilia por trabajar en los horarios habituales de sueño, trastornos definidos por la somnolencia excesiva o el insomnio en individuos que laboran en turnos nocturnos o con horarios irregulares.

Ambos fármacos también se utilizan habitualmente para usos no aprobados (fuera de indicación), como en el tratamiento de los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la fatiga crónica, el desfase horario, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson.

Daño fetal en estudios con animales

Un estudio previo a su aprobación, en el que se analizó el uso de *modafinilo* en ratas preñadas, demostró que el fármaco era tóxico para el feto durante todo el período de organogénesis (formación de órganos). En concreto, la exposición al *modafinilo* provocó un aumento de las tasas de resorción (desintegración), hidronefrosis (inflamación de los riñones debido a la acumulación de orina) y diferencias estructurales anormales en los órganos internos (visceras) y el esqueleto del feto en desarrollo.

Otros dos estudios previos a la aprobación, realizados con animales, no demostraron que el *modafinilo* tuviera efectos nocivos sobre el desarrollo embrionario y fetal. Sin embargo, uno de estos estudios utilizó dosis de *modafinilo* "demasiado bajas para evaluar adecuadamente los efectos del *modafinilo* sobre el desarrollo embrionario y fetal". El otro estudio se llevó a cabo de forma cuestionable, según los revisores de la FDA.

En el ensayo post comercialización que exigió la FDA se administró *modafinilo* a conejos y se documentó un aumento de las tasas de resorción que resultó en una reducción del número de fetos vivos y alteraciones fetales (incluyendo malformaciones esqueléticas y otras anormalidades), así como una disminución del peso corporal fetal en los conejos expuestos al fármaco. Por lo tanto, en 2006, un revisor de la FDA recomendó que el *modafinilo* se identificara como sustancia tóxica para el

desarrollo.

De igual manera, un estudio previo a la aprobación del *armodafinilo*, realizado en ratas, reveló un ligero aumento estadísticamente significativo en la resorción fetal y una reducción del peso corporal debido a la exposición al fármaco. Además, se observaron otras alteraciones como la dilatación renal y cierta reducción de la osificación de los huesos en los fetos expuestos. Un revisor de la FDA concluyó que el *armodafinilo* "se debía etiquetar como sustancia tóxica para el desarrollo".

Daño fetal en los análisis provisionales de un registro de EE UU

Los revisores de la FDA recomendaron que se creara un registro de los embarazos en los que se utilizara *modafinilo* y *armodafinilo*, ya que el daño fetal en los estudios con ambos fármacos, realizados en animales, se produjo con dosis clínicamente relevantes [4, 5]. La FDA también detectó una señal de restricción del crecimiento, en los hijos de mujeres que utilizaron estos fármacos durante el embarazo.

Por lo tanto, la agencia exigió al fabricante de ambos medicamentos que estableciera un registro de embarazos en EE UU, denominado Registro de Embarazos Nuvigil y Provigil. El objetivo del registro es comparar los resultados del embarazo, en el feto y en el bebé asociados con la exposición al *modafinilo* y al *armodafinilo* durante el embarazo, con los de una población de control no expuesta, como parte del Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta.

Varios resultados provisionales de este registro mostraron una mayor prevalencia de malformaciones congénitas graves entre los bebés que estuvieron expuestos al *modafinilo* o al *armodafinilo* en el útero. Por ejemplo, un informe provisional con datos del registro, que se publicó en 2018 y se presentó a la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA o *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) del Reino Unido, indicaba que la tasa estimada de malformaciones congénitas graves entre los bebés vivos, nacidos de madres que habían tomado *modafinilo* o *armodafinilo* durante el embarazo, era de aproximadamente el 15%, en comparación con solo el 3% entre la población general de EE UU [6].

Además, la tasa estimada de anomalías cardíacas entre los nacidos vivos, expuestos al *modafinilo* o al *armodafinilo* durante el embarazo fue de aproximadamente el 5%, en comparación con solo el 1% en la población general de EE UU.

Del mismo modo, un análisis de los datos del mismo registro, financiado por la industria en 2021, reveló que de los 102 nacidos vivos esperados, con exposición prenatal a estos fármacos, el 13% y el 3% presentaron malformaciones congénitas graves y malformaciones cardíacas, respectivamente [7]. Entre los ejemplos de malformaciones congénitas se incluyen la tortícolis (una afección en la que los músculos del cuello se contraen y la cabeza se tuerce hacia un lado) y la hipospadias (una afección congénita en la que la uretra no se desarrolla completamente en los varones, lo que da lugar a una ubicación anómala de esta abertura).

Otros estudios observacionales

Un análisis de los datos de los registros nacionales de salud daneses, realizado entre 2004 y 2017, reveló que el 12% de los bebés expuestos al *modafinilo* durante el embarazo presentaban malformaciones congénitas, en comparación con el 4,5% de los bebés expuestos al *metilfenidato* (un fármaco utilizado para el TDAH), y el 3,9% de los que no habían estado expuestos a ninguno de los dos fármacos [8]. En general, el odds ratio ajustado de malformaciones congénitas, causadas por la exposición al *modafinilo*, fue tres veces mayor que el de la exposición al *metilfenidato*.

Un análisis de datos de 12 países, realizado en 2024 por investigadores internacionales, con una muestra de 153 nacidos vivos expuestos al *modafinilo* durante el embarazo, reveló que los percentiles del perímetro craneal y el peso al nacer de estos recién nacidos eran inferiores a los de los estándares de referencia [9]. A pesar de este efecto inhibitor del crecimiento fetal, provocado por la exposición al *modafinilo*, no se observó un aumento del riesgo de defectos congénitos graves. Sin embargo, los investigadores concluyeron que "hasta que se investigaran más a fondo las cuestiones de seguridad, las pacientes debían evitar tomar *modafinilo* durante el embarazo".

Medidas adoptadas por los organismos reguladores internacionales

Desde hace varios años, los organismos reguladores de muchos países —entre ellos Australia [10, 11], Canadá [12], Irlanda [13] y el Reino Unido [14]— exigen que se contraindique el uso de *modafinilo* y *armodafinilo* durante el embarazo, y en mujeres que pueden quedar embarazadas y no utilizan métodos anticonceptivos eficaces. Por el contrario, la FDA aún no ha tomado medidas similares. La FDA no se puede permitir más retrasos en el cumplimiento del principio de precaución en materia de salud pública, y debe advertir a los pacientes y a los médicos sobre los posibles riesgos de malformaciones congénitas que conllevan el *modafinilo* y el *armodafinilo*.

Instamos a la FDA a que actuara rápidamente en respuesta a nuestra petición, debido a la gravedad de las malformaciones congénitas asociadas al uso de *modafinilo* y *armodafinilo* que se conocen hasta la fecha, al uso generalizado de estos fármacos fuera de indicación, y al hecho de que en EE UU casi la mitad de los embarazos no son planeados [15].

¿Qué hacer?

No utilice *modafinilo* ni *armodafinilo* si está embarazada, planea quedar embarazada o si utiliza un anticonceptivo hormonal como único método anticonceptivo, ya que el *modafinilo* y el *armodafinilo* reducen la eficacia de tales medicamentos.

Si tiene posibilidades de quedar embarazada y necesita tratamiento con *modafinilo* o *armodafinilo*, consulte a su médico para descartar un embarazo, antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, y utilice anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los dos meses posteriores a la interrupción de estos fármacos.

Debido a los graves efectos adversos en la piel, el riesgo de abuso y otros riesgos, no recomendamos el uso de *modafinilo* o *armodafinilo* por ningún motivo, excepto para controlar los

síntomas de la narcolepsia, tal y como aconseja la EMA desde 2010 [16].

Referencias

1. Teva Pharmaceuticals. U.S. label: modafinil (PROVIGIL). December 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e16c26ad-7bc2-d155-3a5d-da83ad6492c8>. Accessed July 5, 2025.
2. Teva Pharmaceuticals. U.S. label: armodafinil (NUVIGIL). December 2022. <https://www.nuvigil.com/globalassets/nuvigil-consumer/prescribinginformation.pdf>. Accessed July 5, 2025.
3. Public Citizen. FDA Petition to require contraindicating use of modafinil (PROVIGIL and generics) and armodafinil (NUVIGIL) during pregnancy. May 28, 2025. <https://www.citizen.org/article/fda-petition-to-require-contraindicating-use-of-modafinil-provigil-and-generics-and-armodafinil-nuvigil-during-pregnancy/>. Accessed July 5, 2025.
4. Food and Drug Administration. Medical review, Part 1, NDA 21-875, armodafinil (Nuvigil). June 2, 2007. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021875s000_MedR_P1.pdf. Accessed July 5, 2025.
5. Food and Drug Administration. Review and evaluation of pharmacology and toxicology (by J. Edward Fisher, Ph.D. et al.), armodafinil (Nuvigil), NDA: 21-875. April 28, 2006. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021875s000_PharmR.pdf. Accessed July 5, 2025.
6. U.K.'s Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Modafinil (Provigil): increased risk of congenital malformations if used during pregnancy. November 16, 2020. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/modafinil-provigil-increased-risk-of-congenital-malformations-if-used-during-pregnancy>. Accessed July 5, 2025.
7. Kaplan S, Braverman DL, Frishman I, Bartov N. Pregnancy and fetal outcomes following exposure to modafinil and armodafinil during pregnancy. *JAMA Intern Med*. 2021;181(2):275-277.
8. Damkier P, Broe A. First-trimester pregnancy exposure to modafinil and risk of congenital malformations. *JAMA*. 2020;323(4):374-376.
9. Onken M, Lohse L, Coulm B, et al. Effects of maternal modafinil treatment on fetal development and neonatal growth parameters — a multicenter case series of the European Network of Teratology Information Services (ENITS). *Acta Psychiatr Scand*. 2024;150(5):372-384.
10. Arrotex Pharmaceuticals Pty Ltd. Australian label: Modafinil (APO-MODAFINIL). June 2023. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2023-PI-01696-1>. Accessed July 5, 2025.
11. Arrotex Pharmaceuticals Pty Ltd. Australian label: armodafinil (NUVIGIL). November 2024. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2015-PI-02888-1>. Accessed July 5, 2025.
12. Teva Canada. Canadian label: Modafinil (ALERTEC). July 2023. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071543.PDF. Accessed July 5, 2025.
13. Bluefish Pharmaceuticals. Irish label: modafinil September 2022. https://assets.hpra.ie/products/Human/19717/Licence_PA1436-031-002_08092022120619.pdf. Accessed July 5, 2025.
14. Teva Pharma B.V. U.K. label: modafinil (PROVIGIL). June 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5412/smpe/print>. Accessed July 5, 2025.
15. Rossen LM, Hamilton BE, Abma JC, et al. Updated methodology to estimate overall and unintended pregnancy rates in the United States. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2(201). 2023. https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_02/sr02-201.pdf. Accessed July 5, 2025.
16. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil. July 22, 2010. <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-restricting-use-modafinil>. Accessed July 5, 2025.

Opioides. La FDA corrige fallas del etiquetado de opioides con nueva información de advertencia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: epidemia de opioides, muertes por opiodes, *naloxona*, dependencia y abuso de opiodes, OxyContin

La FDA anunció una actualización profunda en el etiquetado de los opioides de prescripción para reforzar las advertencias sobre los riesgos asociados a dosis altas, tratamientos prolongados y suspensión abrupta de este grupo de medicamentos. La agencia busca que la información sea más clara y que permita a los profesionales de la salud prevenir complicaciones graves como la sobredosis, el dolor de rebote y el riesgo de suicidio.

La medida responde a la revisión de estudios post comercialización realizada por dos comités asesores, cuyos hallazgos respaldaron la necesidad de una comunicación más precisa entre fabricantes, médicos y pacientes.

A partir de ahora, las etiquetas deberán destacar la importancia de ajustar las dosis de manera gradual y recomendar el uso preferente de formulaciones de liberación inmediata. Los opioides de acción prolongada quedarán restringidos a casos de dolor intenso y persistente que no puedan controlarse con otras alternativas terapéuticas.

Las nuevas directrices también ordenan incluir información sobre medicamentos de rescate, como la *naloxona*, utilizada para

revertir los efectos de la sobredosis de opioides. Además, la FDA decidió eliminar el término “tratamiento prolongado” de las etiquetas con el fin de evitar interpretaciones que puedan inducir a pensar que el uso continuo de estos fármacos cuenta con respaldo científico suficiente.

Aunque esta actualización del etiquetado representa un paso importante hacia un uso más seguro y racional de los opioides, su efecto sobre la crisis sanitaria en EE UU todavía es incierto. Las prescripciones y las muertes vinculadas a opioides de prescripción han disminuido en la última década, pero la dependencia y el abuso continúan siendo un desafío estructural.

En una entrevista de Bloomberg el pasado mes de julio, el comisionado de la FDA Dr. Marty Makary que es también cirujano gastrointestinal, se refirió a sus propias decisiones como médico citando el caso de OxyContin, que fue aprobado sin datos que respaldaran su uso a largo plazo.

El Dr Makary subrayó que esta modificación marca el inicio de un proceso más amplio para modernizar la aprobación y la vigilancia post comercialización de medicamentos opioides. Con ello, la FDA pretende garantizar que la información incluida en las etiquetas sea coherente con la evidencia científica y prevenir

que se repitan errores del pasado, como los que acompañaron la introducción de OxyContin hace treinta años.

Fuente Original:

Facher, L. FDA to stress opioids' risk of overdose, death in new medication safety labels. Statnews, 1 de agosto de 2025. <https://www.statnews.com/2025/08/01/fda-opioids-labels-risks-overdose-death/>

Opioides. Riesgo potencial de disfunción esofágica por opioides

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: disfunción esofágica y opiodes, *buprenorfina*, *butorfanol*, *codeína*, *diamorfina*, *fentanilo*, *hidrocodona*, *hidromorfona*, *meperidina*, *metadona*, *morfina*, *nalbufina*, *normetadona*, *oxicodona*, *tapentadol*, *tramadol*

Health Canada realizó una revisión de seguridad centrada en el riesgo potencial de disfunción esofágica asociada al uso prolongado (definido como la administración diaria durante varias semanas), de opioides prescritos, incluidos: *buprenorfina*, *butorfanol*, *codeína*, *diamorfina*, *fentanilo*, *hidrocodona*, *hidromorfona*, *meperidina*, *metadona*, *morfina*, *nalbufina*, *normetadona*, *oxicodona*, *tapentadol* y *tramadol*. La revisión no incluyó productos que contienen opioides de venta libre, ya que este riesgo no se ha observado con ellos.

Esta evaluación surge del compromiso de la autoridad sanitaria canadiense de proporcionar información clara y actualizada para que los pacientes y profesionales de la salud puedan tomar decisiones informadas sobre el uso de opioides. La evaluación se realizó luego de que Health Canada identificara evidencia científica que señala una posible relación entre el uso a largo plazo de estos medicamentos y problemas en el movimiento o funcionamiento del esófago, comprobados mediante pruebas que miden su actividad.

La revisión de seguridad de Health Canada se basó en la identificación de estudios científicos que reportaron una posible asociación entre el consumo sostenido de opioides y la disfunción esofágica, confirmada mediante pruebas de presión esofágica que miden cómo se contraen y relajan los músculos del esófago cuando una persona traga.

En Canadá, los opioides de prescripción se utilizan ampliamente para el tratamiento del dolor, el trastorno por uso de opioides y la tos crónica no productiva, estando en el mercado por más de cinco décadas en diversas formulaciones y presentaciones, incluyendo versiones genéricas. Aunque la prescripción de algunos opioides ha disminuido entre 2018 y 2023, la cantidad total de prescripciones sigue siendo elevada.

Durante la revisión, Health Canada evaluó 28 reportes nacionales de disfunción esofágica asociados con opioides, aunque ninguno

cumplió con los criterios para establecer un vínculo definitivo debido a factores como información incompleta, falta de datos sobre la duración del uso del opioide o diagnóstico no confirmado mediante pruebas objetivas.

A nivel internacional, se identificaron 14 casos, de los cuales tres fueron probablemente vinculados al uso de opioides y 11 posiblemente vinculados. En uno de los casos probablemente relacionados se registró un fallecimiento, aunque la muerte probablemente no estuvo asociada directamente con el opioide.

Los pacientes recibieron dosis equivalentes a entre 30 y 300 mg de morfina diaria, con una mediana de 67,5 mg, observándose una mayor probabilidad de disfunción esofágica en quienes recibieron dosis más elevadas. Los síntomas más comunes incluyeron dificultad para tragar, reflujo gastroesofágico y dolor torácico, y se presentaron entre semanas y meses después de iniciar su consumo.

La literatura científica revisada por Health Canada sugiere mecanismos biológicos potenciales que podrían explicar cómo el uso prolongado de opiodes puede afectar la función esofágica, proporcionando un respaldo teórico a los casos clínicos observados.

Como resultado de esta revisión, Health Canada concluyó que existe un posible vínculo entre el uso prolongado de opioides recetados y el riesgo de disfunción esofágica. En consecuencia, se colaborará con los fabricantes para actualizar la información de seguridad en la Monografía de Productos Canadienses, incorporando esta advertencia. Además, se incentiva a pacientes y profesionales a reportar cualquier efecto adverso asociado al uso de opiodes a través del Programa de Vigilancia de Canadá, y se mantendrá un monitoreo continuo de la seguridad de estos productos para detectar y gestionar riesgos emergentes de manera oportuna.

Fuente original:

Health Canada. Summary Safety Review - Prescription Opioids - Assessing the Potential Risk of Esophageal Dysfunction with Long-term Use. 1 de Agosto de 2025. <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1750686507938>

Testosterona. La FDA elimina precipitadamente la advertencia de caja negra relacionada con las enfermedades cardiovasculares de las etiquetas de los productos con testosterona

(FDA Recklessly Removes Boxed Warning for Risk of Cardiovascular Disease From Testosterone Labels)

Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: Uso limitado de fármacos con testosterona, cambios en el etiquetado/ficha técnica de productos con testosterona, Jatenzo,

Kyzatrex, Testosterona undecanoato, Tlando, Testopel, Metiltestosterona, Cypionate, Testosterone Enanthate, Veed, Azmiro,

Depo-testosterona, Testosterona

En febrero de 2025, la FDA informó a los fabricantes de todos los productos de testosterona sobre los nuevos cambios en el etiquetado/ficha técnica [1]. Cabe destacar que la FDA recomendó eliminar el aumento del riesgo de sufrir efectos cardiovasculares adversos (incluyendo ataque cardíaco, accidente cerebrovascular o muerte) de la advertencia de caja negra (la advertencia más destacada que la agencia puede exigir) de estos productos. Además, la agencia solo exigirá una advertencia general sobre el riesgo de aumento de la presión arterial (hipertensión), en todos los productos de testosterona.

La FDA tomó estas decisiones en base a los resultados de un único ensayo clínico post comercialización (llamado TRAVERSE), financiado por la industria [2], que presenta varias limitaciones que describimos a continuación. La agencia ignoró las evidencias previas que hace 10 años la llevaron a exigir la advertencia de caja negra sobre el riesgo cardiovascular de los productos con testosterona.

Acerca de los productos con testosterona

La testosterona es una hormona esencial para el crecimiento y el desarrollo de los órganos sexuales masculinos, así como para el mantenimiento de las características secundarias masculinas. El nivel normal de testosterona en sangre en hombres adultos oscila entre 291 y 1.100 nanogramos por decilitro (ng/dl). Los niveles de testosterona disminuyen de forma natural con la edad.

La FDA ha aprobado varias formulaciones de testosterona sintética (consulte el Cuadro siguiente para ver la lista de estos medicamentos que se comercializan actualmente en EE UU).

La FDA aprobó los productos de testosterona como terapia de reemplazo solo para hombres que tienen niveles bajos de testosterona debido a ciertas condiciones médicas que afectan a los testículos, la glándula pituitaria o el hipotálamo, y que causan un trastorno llamado hipogonadismo [3]. Un ejemplo de estos trastornos es la incapacidad de los testículos para producir testosterona debido a problemas genéticos o daños causados por la quimioterapia o una infección.

Cuadro de productos con testosterona aprobados por la FDA

Formas	Nombres del medicamento
Metiltestosterona*	
Comprimidos o cápsulas orales	Solo genéricos*
Testosterona	
Chip o pellet implantable	Testopel*
Injectable (intramuscular)	Veed,* Azmiro,* Depo-Testosterone,* Testosterone Cypionate,* Testosterone Enanthate* y genéricos
Injectable (subcutáneo)	Xyosted (AUTOINJECTOR)**
Nasal	Natesto*
Comprimidos orales	Jatenzo,** Kyzatrex,** Testosterone Undecanoate,** Tlando**
Gel transdérmico	Androgel,* Testim,* Vogelxo y genéricos*
Solución transdérmica (bomba dosificadora/ dispensador)	Solo genéricos

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

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

A pesar de su indicación aprobada limitada, los productos con testosterona se han utilizado ampliamente fuera de lo indicado, en hombres con niveles bajos de testosterona, que no se explican por ninguna razón aparente, salvo el envejecimiento. Los beneficios y la seguridad de dicho uso no aprobado no se han establecido, tal y como reconoce la FDA.

Advertencia inicial sobre seguridad cardiovascular

En febrero de 2014, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen solicitó a la FDA que exigiera la inclusión de una advertencia de caja negra en las etiquetas de todos los productos de testosterona para alertar sobre el aumento del riesgo de ataques cardíacos y eventos cardiovasculares adversos [4]. Esta solicitud se basó en evidencias procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales en los que se demostraba que la terapia con testosterona aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

En julio de 2014, la FDA rechazó nuestra petición. Sin embargo, dos meses después, la agencia convocó una reunión del comité asesor para analizar los mismos estudios mencionados en la petición, así como algunos otros. En marzo de 2015, la FDA reconoció el "posible" aumento del riesgo cardiovascular asociado al uso de testosterona y exigió que se hicieran los cambios correspondientes en el etiquetado/ficha técnica de los productos de testosterona. La agencia también exigió a los fabricantes de productos de testosterona que realizaran un ensayo clínico bien diseñado para analizar si los usuarios de productos con testosterona corrían un mayor riesgo de sufrir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.

El ensayo TRAVERSE y sus limitaciones

El ensayo TRAVERSE fue financiado por AbbVie y otros fabricantes de productos de testosterona, para cumplir con los requisitos de post comercialización que la FDA estableció en 2015 [6]. Los investigadores del ensayo inscribieron a 5.246 hombres de entre 45 y 85 años, con una enfermedad

cardiovascular existente (o un alto riesgo de padecerla), que informaron tener síntomas de hipogonadismo (como disminución de la libido, fatiga o disminución de la frecuencia de afeitado), y que tenían dos análisis de sangre en ayunas (por la mañana) que mostraban niveles bajos de testosterona (menos de 300 ng/dl).

Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir diariamente gel transdérmico de testosterona al 1,62 % (dosis ajustada para mantener los niveles de testosterona entre 350 y 750 ng/dl), o gel placebo, durante una media de 22 meses, y se les realizó un seguimiento durante una media de 33 meses.

Se suspendió la administración de testosterona o placebo, en los participantes con niveles de testosterona en sangre superiores a 750 ng/dl, o con un nivel de hematocrito (el porcentaje de glóbulos rojos en la sangre de una persona) superior al 54%, así como en aquellos a los que se les diagnosticó cáncer de próstata durante el ensayo.

Durante el seguimiento, proporciones similares de participantes en ambos grupos (7%) desarrollaron un criterio de valoración primario de seguridad cardiovascular: cualquier componente de estas patologías: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no mortal, o muerte por causas cardiovasculares.

Sin embargo, en algunos criterios de valoración secundarios de seguridad cardiovascular los usuarios de testosterona obtuvieron peores resultados que los usuarios de placebo. Concretamente, los usuarios de testosterona presentaron un pequeño aumento de la presión arterial. Se produjeron arritmias no mortales (latidos cardíacos irregulares) que requirieron intervención, en el 5% de los usuarios de testosterona, y en el 3% de los usuarios de placebo.

La fibrilación auricular (un tipo de ritmo cardíaco irregular) se produjo en el 4% de los usuarios de testosterona y en el 2% de los usuarios de placebo. Además, el 1% de los usuarios de testosterona presentó un coágulo sanguíneo en el pulmón, en comparación con el 0,5% de los del grupo de placebo.

Es importante destacar que el ensayo TRAVERSE tiene importantes deficiencias que limitan su generalización. En general, los participantes no siguieron adecuadamente el tratamiento diario asignado: solo el 39% de los participantes de ambos grupos continuó utilizando el gel que se les había asignado.

Además, debido a los ajustes de la dosis, basados en un estrecho seguimiento de los niveles de testosterona en sangre, los usuarios de testosterona mantuvieron de forma constante niveles de testosterona en sangre cercanos al límite inferior (alrededor de 350 ng/dl) del rango normal, durante todo el ensayo. Estos niveles son inferiores a los niveles sanguíneos objetivo que suelen utilizar los médicos en la práctica clínica [7].

Por otra parte, en el ensayo solo se analizó el uso de gel de testosterona, excluyendo las formulaciones inyectables y orales. Las formulaciones inyectables y orales provocan un mayor aumento de los niveles de hematocrito [8], lo que podría dar lugar a un mayor riesgo cardiovascular entre los usuarios de testosterona, que el que se observó en el ensayo [9].

Consideraciones adicionales

Dada la relación establecida entre el aumento de la presión arterial y las enfermedades cardiovasculares, la FDA no debería haber exigido simultáneamente que se incluyera una advertencia sobre la hipertensión arterial y se eliminara la advertencia sobre las enfermedades cardiovasculares. Del mismo modo, los productos con testosterona aumentan el riesgo de coágulos sanguíneos [10], lo que también puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

En 2017, un informe basado en los ensayos sobre la testosterona (conocidos como Ensayos T) reveló un aumento del volumen de placa no calcificada en las arterias coronarias de hombres mayores, que tenían niveles bajos de testosterona asociados a la edad, y que utilizaban gel de testosterona, en comparación con hombres similares que utilizaron un gel placebo durante un año [11].

Por lo tanto, habría sido más prudente que la FDA mantuviera la advertencia sobre el riesgo cardiovascular en las etiquetas de los productos de testosterona, hasta que hubiera ensayos clínicos mejor diseñados y más largos, con diversas formulaciones, que proporcionaran una mejor comprensión de la seguridad cardiovascular del tratamiento con testosterona en hombres con hipogonadismo.

¿Qué hacer?

Considere la terapia con testosterona solo si es un hombre con un diagnóstico confirmado de hipogonadismo debido a una condición médica. En este caso, hable con su médico sobre si los posibles beneficios de la terapia de reemplazo de testosterona superan el riesgo de enfermedad cardiovascular y otros riesgos, como el abuso, la dependencia (necesidad de dosis más altas) y los síntomas de abstinencia (como depresión, fatiga, insomnio e irritabilidad).

De lo contrario, le recomendamos que nunca utilice productos de testosterona por motivos no aprobados, incluyendo el tratamiento de los síntomas del envejecimiento normal. Es más beneficioso adoptar estrategias más sencillas y seguras, como hacer ejercicio y mantener un peso saludable.

Si utiliza algún producto con testosterona, acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de ataque cardíaco o accidente cerebrovascular, como dolor o presión en el pecho, dificultad para respirar, ritmo cardíaco rápido o irregular, dificultad para hablar o debilidad en un lado del cuerpo.

También controle de cerca su presión arterial y esté atento a los síntomas de coágulos sanguíneos en las piernas (dolor, edema, calor y enrojecimiento) o en los pulmones (dificultad respiratoria aguda).

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. February 28, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-cautions-about-using-testosterone-products-low-testosterone-due>. Accessed June 9, 2025.
2. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2023;389(2):107-117.

3. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed June 9, 2025.
4. Public Citizen. Petition to the FDA for black box warnings on all testosterone products. February 25, 2014. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2184.pdf>. Accessed June 9, 2025.
5. Public Citizen. Press release. FDA should require warnings on testosterone, Public Citizen tells advisory committee. September 17, 2014. <https://www.citizen.org/news/the-fda-should-require-warnings-on-testosterone-products-public-citizen-tells-fda-advisory-committees/>. Accessed June 9, 2025.
6. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2023;389(2):107-117.
7. Krishnan S, Aldana-Bitar J, Golub I, et al. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk: TRAVERSE with caution. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;86(September-October):73-74.
8. Nackeran S, Kohn T, Gonzalez D, et al. Association between testosterone therapy and change in hematocrit: A systematic review and network meta-analysis of randomized control trials. *Fertil Steril*. 2021;116(3):e358.
9. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease — the Framingham Study: A 34-year follow-up. *Am Heart J*. 1994;127(3):674-682.
10. Antares. Label: testosterone enanthate (XYOSTED). March 2025. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8a3d204c-be26-49e0-8599-0ac12a272e81&type=display>. Accessed June 9, 2025.
11. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA*. 2017;317(7):708-716.

Comentario de SyF: Esta medida de actualización integral de seguridad en el etiquetado para todos los medicamentos que contienen testosterona, basada principalmente en los hallazgos del estudio clínico TRAVERSE, donde se observó un aumento

significativo en la incidencia de hipertensión arterial y de eventos tromboembólicos venosos (como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar), debe servir para que el personal de salud, cuidadores, familiares y pacientes tomen precauciones para proteger la salud de las personas expuestas a estos medicamentos y disminuir la probabilidad de efectos adversos.

Las nuevas advertencias señalan que el uso de testosterona puede elevar la presión arterial y, con ello, aumentar el riesgo cardiovascular a largo plazo y otros problemas vasculares.

Es importante que los pacientes y los profesionales de la salud controlen periódicamente la presión arterial de los que reciben tratamiento con testosterona, y se evite la prescripción de estos fármacos en hombres con hipertensión no controlada; esto con el objetivo de evitar o disminuir los riesgos cardiovasculares y tromboembólicos asociados a dichos medicamentos.

Las modificaciones en las etiquetas de seguridad se aplican a todos los productos con testosterona, incluyendo Androgel, Aveed, Azmiro, Jatzeno, Kyzatrex, Natesto, Testim, Tlando, Vogelxo y Xyosted [1].

Particularmente, el producto Aveed (testosterona undecanoato inyectable) mantiene su programa de acceso restringido REMS, debido a los riesgos de microembolismo pulmonar por aceite (POME), y a las reacciones de anafilaxia que se pueden presentar durante o inmediatamente después de su administración [1].

Referencia:

Rowley, K. FDA side effects update: Testosterone Drugs and High Blood Pressure Risk. MED Shadow, 1 de octubre de 2025. <https://medshadow.org/fda-side-effects-update-testosterone-drugs-high-blood-pressure-risk/>

Reacciones Adversas

Aspirina, eventos cardiovasculares y hemorragia grave en adultos mayores: seguimiento ampliado del ensayo ASPREE (*Aspirin, cardiovascular events, and major bleeding in older adults: extended follow-up of the ASPREE trial*)

R. Wolfe, J.C. Broder, Z. Zhou, A.M. Murray, J. Ryan, A.T. Chan, M.R. Nelson, R. L. Woods, M.E. Ernst, S.G. Orchard, et al. *Eur Heart J*. 2025 Aug 12;ehaf514. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf514

<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaf514/8232480> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)*

Tags: Aspirina y eventos cardiovasculares en adultos mayores, Aspirina y hemorragia mayor, resultados del seguimiento ensayo ASPREE

Resumen

Antecedentes y objetivos: Las guías recomiendan no iniciar el tratamiento rutinario con aspirina a dosis bajas para la prevención primaria de eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en adultos mayores. El objetivo de este estudio fue estimar el efecto a largo plazo y los efectos posteriores al ensayo, de la aspirina sobre los eventos adversos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés *Major Adverse Cardiovascular Events*) y la hemorragia grave, a través de alargar el seguimiento de los participantes en el ensayo ASPREE.

Métodos: Se analizaron los datos del ensayo (2010-17) y posteriores al ensayo (2017-22). En el momento del reclutamiento los participantes tenían ≥ 70 años (las minorías estadounidenses ≥ 65 años) sin antecedentes de eventos cardiovasculares graves, demencia, ni discapacidad física que limitara su independencia. La aleatorización para que recibieran dosis bajas diarias de aspirina o placebo durante los 4,7 años que duró el ensayo.

Resultados: De los 19.114 participantes aleatorizados (9.525 aspirina, 9.589 placebo), 15.668 no experimentaron MACE durante el ensayo y dieron su consentimiento para que se les diera seguimiento posteriormente. No se observó que el grupo aleatorizado a recibir aspirina durante el ensayo y después del ensayo experimentara ningún beneficio relacionado con los MACE a largo plazo [HR 1,04; IC del 95% 0,94; 1,15]. Sin

embargo, durante el período posterior al ensayo (mediana de 4,3 años), se observó una mayor tasa de MACE (HR 1,17; IC del 95% 1,01; 1,36) en los pacientes aleatorizados a recibir aspirina en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Durante todo el período, se observó una mayor tasa de hemorragia grave en el grupo aleatorizado a aspirina en comparación con placebo (HR 1,24; IC del 95% 1,10; 1,39).

Conclusiones: El presente estudio aporta nueva evidencia sobre los eventos adversos graves (MACE) a largo plazo y los eventos hemorrágicos tras el uso de aspirina por adultos mayores inicialmente sanos. El hallazgo de que no se observa ningún beneficio a largo plazo relacionado con los MACE debe tenerse en cuenta al tomar decisiones clínicas en el momento de elegir sobre el uso de aspirina en este contexto.

Elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor. Efectos adversos identificados recientemente con el uso de la combinación elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, para el tratamiento de la fibrosis quística

Instituto de Salud Pública de Chile, 22 de septiembre de 2025

https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2025/09/DD_3438082_250925_P.pdf

Resumen:

El ISP ha identificado, en el marco de una revisión programada de su seguridad, evidencia publicada recientemente a nivel internacional, que asocia el uso de la combinación elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) con dos nuevos efectos adversos no descritos anteriormente: lesión hepática con requerimiento de trasplante y cambios de humor y comportamiento.

Al revisar las sospechas de reacción adversa a medicamento (RAM) notificadas al ISP y que reportaron como fármaco sospechoso ELX/TEZ/IVA, se identificaron 17 notificaciones, de las cuales tres informan alguna afección psiquiátrica, incluyendo términos como empeoramiento del estado de ansiedad, estado de ansiedad y ansiedad.

Respecto del sistema hepático y biliar, se han identificado cuatro casos que incluyeron los términos transaminasas aumentadas y efecto hepatotóxico. Se reitera la importancia de notificar al ISP cualquier sospecha de reacción adversa a estos medicamentos, a través del Sistema de Vigilancia Integrada.

En Chile existen dos registros sanitarios aprobados y vigentes que contienen ELX/TEZ/IVA, ambos corresponden a la denominación comercial Trikafta [1]:

- 1.E34/23 TRIKAFTA 50/25/37,5 mg + 75 mg comprimidos recubiertos
- 2.E-35/23 TRIKAFTA 100/50/75 mg + 150 mg comprimidos recubiertos

Recomendaciones del Instituto de Salud Pública de Chile:

1. Recomendaciones para profesionales de la salud

- Informar a los pacientes que ELX/TEZ/IVA se ha asociado con un riesgo grave de lesión hepática inducida por fármacos y que, en algunos de estos casos, han resultado en insuficiencia hepática y trasplante o muerte, incluso en pacientes sin antecedentes previos de enfermedad hepática.
- Solicitar pruebas de función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con ELX/TEZ/IVA y, posteriormente, cada mes, durante los primeros seis meses de tratamiento, luego cada tres meses durante los siguientes 12 meses y, a posteriori, al menos una vez al año.
- En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o aumento de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente. En el caso de ALAT o ASAT >5 veces el Límite

Superior de la Normalidad (LSN), o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN, se debe interrumpir la administración, y los pacientes deben ser controlados estrechamente mediante pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, ante la decisión de reanudar el tratamiento se deben considerar los beneficios esperados y los riesgos.

- Se debe indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con ELX/TEZ/IVA si presentan síntomas sugerentes de daño hepático (entre ellos: ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, náuseas o vómitos recurrentes, alteración del estado mental, ascitis) y que los notifiquen a su profesional de la salud de inmediato.
- Vigilar la aparición de efectos adversos como estado de ánimo bajo o alterado, ansiedad, problemas de sueño, concentración y/o olvido en pacientes de todas las edades; si un paciente desarrolla estos síntomas, reevalúe el balance beneficio-riesgo del tratamiento con ELX/TEZ/IVA. Las personas con enfermedades que limitan la vida, como la fibrosis quística, presentan un mayor riesgo de ver afectada su salud mental. Existe un pequeño aumento en el riesgo de efectos secundarios psicológicos en personas con fibrosis quística tratadas con ELX/TEZ/IVA. También existe un riesgo indirecto de efectos secundarios psicológicos debido a la dificultad de adaptarse a las mejoras relacionadas con el tratamiento de ELX/TEZ/IVA, en la salud física y la calidad de vida.

2. Recomendaciones para los pacientes y sus cuidadores

- Consulte inmediatamente con su médico tratante ante síntomas clínicos sugestivos de lesión hepática, por ejemplo, ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos), dolor abdominal superior derecho, náuseas o vómitos recurrentes, confusión mental, ascitis (acumulación anormal de líquido en el abdomen).
- Esté atento a la aparición de efectos secundarios psicológicos, especialmente durante los primeros tres meses de tratamiento, como ansiedad o bajo estado de ánimo, alteraciones del sueño, falta de concentración u olvidos. Estas reacciones adversas pueden presentarse incluso en personas sin antecedentes de problemas psicológicos.
- En algunos niños, los efectos secundarios psicológicos se pueden manifestar como cambios en el comportamiento que duran mientras están en tratamiento con ELX/TEZ/IVA. Algunos signos podrían incluir un comportamiento más disruptivo o difícil de controlar.

- Informe a personas cercanas (amigos y familiares) que está tomando este medicamento y los efectos que podría provocar, ya que ellos podrían notar cambios y ayudarlo a identificar rápidamente cualquier síntoma.
- Consulte, lo antes posible, con su médico tratante, si usted, su familia o sus amigos notan en usted signos o síntomas de efectos secundarios psicológicos.

Acceda a la nota informativa completa Instituto de Salud Pública de Chile haciendo clic en la URL del encabezado.

Referencia:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Sistema de consulta de productos registrados. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Nota de SyF: Otros entes reguladores han notificado efectos adversos relacionados con ELX/TEZ/IVA. En diciembre de 2024 la FDA, publicó la decisión de realizar cambios en la información de seguridad de Trikafta, incorporando un recuadro (*Black Box Warning*) con la siguiente advertencia: “Lesión e insuficiencia hepáticas inducidas por medicamentos”, con el fin de informar que este medicamento puede causar daño hepático grave y potencialmente mortal [1].

La Agencia de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés), en donde la combinación se comercializa bajo la denominación Kaftrio, emitió un comunicado en mayo de 2025, informando del

riesgo de efectos secundarios psicológicos en personas con fibrosis quística tratadas con Kaftrio (ansiedad, bajo estado de ánimo, alteraciones del sueño, falta de concentración y olvidos) [2].

En el Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de mayo de 2025, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó que se han notificado casos de insuficiencia hepática en los primeros seis meses de tratamiento con Kaftrio que derivaron en trasplante. Además, informaron que se han notificado casos de ansiedad o insomnio en pacientes tratados con Kaftrio y, en niños pequeños de dos a cinco años, cambios en el comportamiento, mayoritariamente en los dos primeros meses de tratamiento; en algunos casos, se observó una mejoría de los síntomas tras la interrupción del fármaco [3].

Referencias:

1. Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Trikafta. Consultado: 14/10/2025. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2358>
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Kaftrio (Ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor): risk of psychological side effects. Consultado: 14/08/2025. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safetyupdate/kaftrio-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-risk-of-psychological-side-effects>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (AEMPS). Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Mayo de 2025. Consultado: 14/08/2025. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-mayo-de2025/#index-4>

Fluoroquinolonas: hipertensión intracraneal (*Fluoroquinolones: intracranial hypertension*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 220

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (4)

Tags: Fluoroquinolonas, hipertensión intracraneal, tratamiento con fluoroquinolonas, edema cerebral y ciprofloxacina, pefloxacina, levofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, moxifloxacina, ceguera y pefloxacina, efectos adversos de fluoroquinolonas, balance riesgo-beneficio de fluoroquinolonas

- Entre 1985 y 2023, en la base de datos de farmacovigilancia francesa se registraron 17 reportes de hipertensión intracraneal asociada al tratamiento con una fluoroquinolona. Se reportaron diferentes trastornos visuales, incluyendo un caso de ceguera. Una mujer murió.

En 2024, un centro regional de farmacovigilancia francés (CRPV) identificó 17 reportes de hipertensión intracraneal atribuida a una fluoroquinolona registrados en la base de datos de farmacovigilancia francesa en el período de 1985 a 2023. Los pacientes afectados (ocho hombres y siete mujeres) tenían entre 7 y 77 años (mediana de edad de 27 años). Cinco pacientes tenían 15 años o menos. Un paciente tenía sobrepeso, y dos eran obesos (mediana del índice de masa corporal de 23,8 kg/m²).

Las fluoroquinolonas implicadas fueron *ciprofloxacina* (siete casos), *pefloxacina* (tres casos), *levofloxacina* (dos casos), *ofloxacina* (dos casos), *norfloxacina* (dos casos) y *moxifloxacina* (un caso). Estos antibióticos se habían prescrito para diferentes infecciones, incluyendo infección urinaria, sepsis posquirúrgica u osteítis/osteomielitis [1, 2].

La mediana del intervalo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la hipertensión intracraneal fue de 14 días (rango: de un día a un año). Tres pacientes presentaron edema cerebral, y siete papiledema [2]. Entre los desenlaces conocidos (13 casos), el trastorno se resolvió rápidamente tras interrumpir la fluoroquinolona en 11 casos: en algunos casos también se administró el diurético *acetazolamida* o se drenó el líquido cefalorraquídeo.

Además de cefalea y náuseas o vómitos, se reportaron trastornos visuales en cuatro pacientes, a saber: diplopía bilateral (dos casos), estrabismo agudo (un caso) y pérdida parcial de la visión (dos casos). Se reportaron convulsiones en dos pacientes, confusión mental en dos pacientes de 70 y 77 años, y trastornos conductuales con nerviosismo y agresividad en dos pacientes de 7 y 12 años [2].

Se describió detalladamente un caso de ceguera en un paciente de 12 años que había tomado *pefloxacina*. Los síntomas de hipertensión intracraneal aparecieron al tercer día del tratamiento, y se interrumpió la fluoroquinolona 11 días después.

Una mujer de 31 años entró en coma y murió pocas horas después de tomar la primera dosis de *ciprofloxacina*. Una resonancia magnética cerebral mostró hipertensión intracraneal con edema cerebral difuso y hernia cerebral (no se proveyeron más detalles) [1, 2].

La asociación entre la exposición a fluoroquinolonas y la hipertensión intracraneal se evaluó haciendo un análisis de desproporcionalidad de casos y controles utilizando la base de datos de farmacovigilancia francesa (a). Se reportó hipertensión intracraneal con una frecuencia aproximadamente 2,5 veces mayor con las fluoroquinolonas que con otros medicamentos incluidos en la base de datos (razón de probabilidades de reporte [ROR] 2,6; intervalo de confianza del 95%: 1,6-4,2) [1,2].

La hipertensión intracraneal es un efecto adverso grave que se menciona en los resúmenes franceses de las características de los productos (RCP) que contienen *ciprofloxacina*, *levofloxacina*, *moxifloxacina*, *ofloxacina* y *pefloxacina*, pero no de los productos que contienen *norfloxacina* [3].

La hipertensión intracraneal se presenta predominantemente como cefalea y pérdida del campo visual, con papiledema que casi siempre se observa en la oftalmoscopia. Las complicaciones principales son trastornos visuales, que pueden provocar ceguera permanente [4]. La hipertensión intracraneal es más frecuente en mujeres y en pacientes con obesidad o que hayan aumentado de peso recientemente [4,5]. Se desconoce el mecanismo por el cual las fluoroquinolonas provocan hipertensión intracraneal.

Los efectos adversos de las fluoroquinolonas hacen que su balance riesgo-beneficio para muchas infecciones habituales sea desfavorable, y entre ellos se incluyen: trastornos neuropsiquiátricos, trastornos relacionados con lesiones de la fibra de colágeno (trastornos musculoesqueléticos, aneurisma y disección aórticos, desprendimiento de retina) y arritmias (en ocasiones mortales) debido a la prolongación del intervalo QT [6,7]. El riesgo de hipertensión intracraneal es una de muchas razones por las que se debe abordar con cuidado el uso de las fluoroquinolonas [7].

En la práctica, si un paciente tratado con fluoroquinolonas presenta cefalea o alteraciones visuales o las que padecía empeoran, es muy importante considerar la hipertensión

intracraneal inducida por medicamentos. Por lo general, al discontinuar rápidamente el tratamiento los síntomas se resuelven, lo que previene la ceguera.

a- El “análisis de desproporcionalidad” es un método que se usa para identificar señales de seguridad analizando los reportes incluidos en una base de datos de farmacovigilancia. Consiste en determinar la proporción de reportes de un efecto adverso específico asociado al medicamento en cuestión, comparado con la proporción de reportes de este efecto adverso que se relacionen con otros medicamentos, que se consideran controles. Este tipo de estudio aporta evidencia de baja calidad, por la influencia de factores como el nivel de motivación para enviar reportes espontáneos y el nivel de exposición de la población al medicamento en cuestión (ref. 8).

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Azzouz B et al. “Idiopathic intracranial hypertension secondary to fluoroquinolone therapy: French pharmacovigilance data” *Fundam Clin Pharmacol* 2024; **38** (Suppl 1): 95 (poster + abstract PS-003: full version 2 pages).
2. Hureauux A et al. “Idiopathic intracranial hypertension secondary to fluoroquinolone therapy: French pharmacovigilance data review” *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2024; **43**: 379-381.
3. ANSM “RCP-Ciflox” 11 July 2024 + “RCP-IziloX” 16 July 2024 + “RCP-Norfloxacin EG” 8 June 2023 + “RCP-OfloceT” 1 July 2023 + “RCP-Tavanic” 1 July 2023 + “RCP Peflacin” 30 November 2015.
4. Lee AG et al. “Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): Clinical features and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 23 January 2025: 30 pages.
5. Chen J et al. “Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hypertension” *Int Ophthalmol Clin* 2014; **54** (1): 12 pages.
6. Prescrire Rédaction “Fluoroquinolones” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
7. Prescrire Rédaction “Dans l’actualité – Fluoroquinolones: des effets indésirables graves qui justifient de cibler attentivement leur utilisation” 26 July 2024.
8. Prescrire Rédaction “C’est-à-dire? Analyse dite de disproportionnalité” *Rev Prescrire* 2025; **45** (498): 276.

Gabapentina o pregabalina para el dolor neuropático en niños: una revisión de sus efectos adversos

(Gabapentin or pregabalin in neuropathic pain in children: a review of adverse effects)

Prescrire International 2025; 34 (272): 190

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (4)

Tags: *pregabalina, gabapentina* y trastornos neurológicos, *pregabalina y gabapentina* en menores, *pregabalina* efectos adversos en niños, *gabapentina* y trastornos psiquiátricos, hematológicos y cutáneos en niños

- Hasta el 2023, en la base de datos de farmacovigilancia de Francia se habían registrado 34 reportes de efectos adversos en niños tratados con *gabapentina* o *pregabalina* (fuera de indicación) para el dolor neuropático. La mitad fueron graves e incluyeron trastornos neurológicos, psiquiátricos, cutáneos, hematológicos o gastrointestinales. Cinco niños padecieron secuelas a largo plazo, y uno murió.

La *gabapentina* y la *pregabalina* son análogos del ácido gama-aminobutírico (GABA). Están autorizados en Francia y en otros países para tratar a adultos con dolor neuropático, como la neuropatía diabética o la neuralgia post herpética. La

gabapentina también está autorizada para tratar formas de epilepsia a partir de los 6 años [1-3].

La *pregabalina* no está autorizada para el uso antes de los 18 años, ya que, como indica el resumen europeo de las características del producto (RCP), los ensayos clínicos no han aportado evidencia concluyente sobre la eficacia para tratar la epilepsia en este grupo etario, y los efectos adversos son más frecuentes que en los adultos [3].

Una tesis de Farmacia describió los efectos adversos reportados en niños tratados con *gabapentina* y/o *pregabalina*, fuera de indicación, para el dolor neuropático, registrados en la base de datos de farmacovigilancia de Francia hasta marzo de 2023 [4].

Entre los 34 reportes en 15 niñas y 19 niños, con un promedio de edad de 12 años (rango: de 2 a 17 años), la *gabapentina* sola se

involucró 17 veces, la *pregabalina* sola 15 veces, y los dos medicamentos juntos en 2 casos: 17 casos se consideraron graves, incluyendo 10 que debieron ser hospitalizados o alargar la estancia hospitalaria. El desenlace fue favorable en 26 niños, mientras que 5 padecieron secuelas a largo plazo y 1 murió [4].

La mayoría de los 60 efectos adversos reportados con estos medicamentos ya se habían registrado en adultos, incluyendo: efectos neurológicos (12 casos, 7 de ellos graves), como mareos, somnolencia y ataxia; efectos psiquiátricos (12 casos, 2 graves), como agresividad, alucinaciones, trastornos del estado de ánimo y pensamientos suicidas; efectos cutáneos (7 casos, 2 graves), como exantema y trastornos cutáneos ampollosos; trastornos sistémicos (5 casos, 4 graves), como edema periférico y desmayos; efectos hematológicos (5 casos, todos graves), como agranulocitosis y eosinofilia; efectos gastrointestinales y hepatobiliares (6 casos, 3 graves), como pancreatitis aguda y colestasis; efectos oculares (3 casos), como pérdida de la agudeza visual y diplopía; efectos cardíacos (2 casos de taquicardia, 1 grave); y enuresis en una adolescente de 12 años [4].

También se reportó lo siguiente: casos de intoxicación, uno de ellos grave, tras una sobredosis; un error de dosis; un error de dispensación (no se proveyeron detalles); y un error de administración (no se proveyeron detalles) [4]. En los casos de los cuales se proveyó información, los efectos adversos se presentaron tras un aumento de la dosis y remitieron tras la reducción de la dosis o la interrupción del medicamento [4].

Sulfonamidas, cefalosporinas, nitrofurantoína: reacciones adversas cutáneas graves

(*Sulfonamides, cephalosporins, nitrofurantoin: severe cutaneous adverse reactions*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 192

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (4)

Tags: sulfonamidas, cefalosporinas, nitrofurantoína, *azitromicina*, *claritromicina* síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Un equipo canadiense ejecutó un estudio de casos y controles para evaluar el riesgo de reacciones adversas cutáneas graves asociadas al uso de diferentes antibióticos [1].

Usando bases de datos de servicios médicos canadienses, se estableció una cohorte de más de tres millones de pacientes de 66 años o mayores que habían recibido al menos un antibiótico por vía oral entre 2002 y 2022. En esta cohorte, se identificó a 21.758 pacientes que habían padecido una reacción cutánea grave que provocó una visita a urgencias o la hospitalización dentro de los 60 días después de que les dispensaran una prescripción de un antibiótico oral, es decir, aproximadamente 7 casos por cada 1.000 pacientes expuestos.

La mediana del plazo transcurrido hasta la aparición de la reacción cutánea después de dispensar el antibiótico fue de 14 días. De estos pacientes, 2.852 (13%) fueron hospitalizados, y la mediana de la estadía fue de seis días. Se diagnosticó a 50 pacientes con síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica; 273 pacientes fueron tratados en la unidad de cuidados intensivos o de quemados. De los pacientes hospitalizados, 150 murieron en el hospital, incluyendo a 10 que desarrollaron un síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica [1].

Además, en el contexto de la “adictovigilancia”, hubo aproximadamente 200 reportes que involucraron a la *gabapentina* o la *pregabalina* en niños, incluyendo casos de abuso o de sobredosis intencional [4].

En la práctica, varios de los efectos adversos descritos en niños no se mencionan en los RCP de los productos que contienen *gabapentina* o *pregabalina*, a pesar de que también se han reportado en adultos, a saber: incontinencia, eosinofilia, colestasis y exantema [1-3].

Para definir mejor los perfiles de efectos adversos de la *gabapentina* y la *pregabalina*, es importante seguir reportando los efectos adversos a los centros de farmacovigilancia, sobre todo cuando involucran a niños. Los reportes de abuso y de sobredosis intencional se deben tomar en cuenta al sopesar el beneficio de usar estos medicamentos fuera de indicación para tratar el dolor neuropático en niños.

Revisión de la literatura hasta el 3 de diciembre de 2024

1. Prescrire Rédaction “Gabapentine et prégabaline” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
2. ANSM “RCP-Neurontin” 13 December 2024.
3. European Commission “SmPC-Lyrica” 19 December 2024.
4. Carañana A “Étude descriptive des effets indésirables des gabapentinoïdes dans la base nationale de pharmacovigilance utilisés hors AMM chez l’enfant dans les douleurs neurogènes” Pharmacy thesis no. 2023/TOU3/2123, Toulouse, 2023: 132 pages.

Cada caso se emparejó con cuatro controles de la cohorte que habían recibido un antibiótico, pero no había padecido una reacción cutánea grave, lo que resultó en un grupo de 87.025 controles. Tanto en los casos como en los controles, el antibiótico se había prescrito para una mediana de siete días [1].

El riesgo de reacciones cutáneas graves pareció ser menor con los macrólidos, como la *azitromicina* o la *claritromicina*. Después del ajuste, el riesgo de padecer una reacción cutánea grave pareció ser de al menos el doble con las sulfonamidas, las cefalosporinas y la *nitrofurantoína* que con los macrólidos. Los resultados fueron similares cuando el análisis se limitó a los pacientes hospitalizados [1].

En la práctica, muchos antibióticos exponen a los pacientes al riesgo de reacciones adversas cutáneas graves: algunas deben ser tratadas en cuidados intensivos e incluso pueden ser mortales. El nivel de riesgo es diferente según el medicamento. Es prudente interrumpir el tratamiento con antibióticos si se presenta una reacción cutánea y reevaluar la necesidad del tratamiento antibiótico y la elección del antibiótico.

Referencias

Lee Ey et al. “Oral antibiotics and risk of serious cutaneous adverse drug reactions” *JAMA* 2024; online + suppl.: 15 pages.

Tramadol frente a placebo para el dolor crónico: revisión sistemática con metaanálisis y análisis secuencial de ensayos*(Tramadol versus placebo for chronic pain: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis)*

J.A. Barakji, M. Maagaard, J.J. Petersen et al

BMJ Medicina Basada en Evidencia, 7 de octubre de 2025. Doi: 10.1136/bmjebm-2025-114101

<https://ebm.bmj.com/content/early/2025/09/26/bmjebm-2025-114101>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: beneficios y daños del tramadol, tramadol para tratar dolor crónico, tramadol en adultos con dolor crónico**Resumen****Objetivos:** Evaluar los beneficios y los daños del tramadol frente a placebo en adultos con dolor crónico.**Diseño:** Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con metaanálisis, siguiendo los métodos de Análisis Secuencial de Ensayos (*Trial Sequential Analysis*) y la metodología GRADE para valorar la certeza de la evidencia, (por su sigla en inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).**Fuentes de datos:** Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados publicados y no publicados en la Biblioteca Cochrane, MEDLINE, Embase, Science Citation Index y BIOSIS, desde su inicio hasta el 6 de febrero de 2025.**Criterios de elegibilidad para la selección de estudios:** Los estudios fueron elegibles para su inclusión si se trataba de ensayos clínicos aleatorizados, publicados y no publicados, que comparaban tramadol frente a placebo en adultos con cualquier tipo de dolor crónico. El riesgo de sesgo se evaluó según el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones.**Principales mediciones de resultado:** Las mediciones principales de resultados fueron el nivel de dolor, los eventos adversos, la calidad de vida, la dependencia, el abuso y los síntomas depresivos.**Resultados:** Se incluyeron 19 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo con un total de 6.506 participantes. Todos los desenlaces presentaron alto riesgo de sesgo. Elmetaanálisis y el análisis secuencial de ensayos mostraron un efecto beneficioso del tramadol sobre el dolor crónico, con una reducción promedio de 0,93 puntos en la escala numérica del dolor (IC 97,5%: -1,26 a -0,60; $p < 0,0001$; certeza baja de la evidencia). Sin embargo, esta mejoría fue menor que la diferencia mínima clínicamente importante (predefinida en 1,0 punto), por lo que su relevancia clínica es limitada.El análisis estadístico mediante regresión beta-binomial mostró que el tramadol aumentó más del doble el riesgo de eventos adversos graves (OR 2,13; IC 97,5%: 1,29–3,51; $p = 0,001$; certeza moderada de la evidencia), especialmente en términos de eventos cardíacos y la aparición de neoplasias. No se pudo analizar el impacto sobre la calidad de vida por falta de datos.El tramadol también incrementó el riesgo de efectos adversos no graves, como náusea (NNH=7, por su sigla en inglés *Number Needed to Harm*), mareo (NNH=8), estreñimiento (NNH=9) y somnolencia (NNH=13), todos con evidencia de muy baja certeza. (Nota SyF: El Número Necesario para Dañar -NNH- indica cuántas personas deben recibir un tratamiento para que una de ellas presente un efecto adverso adicional en comparación, en este caso, con el grupo placebo. Por ejemplo, un NNH de 7 para náusea implica que, por cada siete personas tratadas con tramadol, una experimentará náusea, lo que no habría ocurrido con placebo).**Conclusión:** El tramadol podría reducir levemente el dolor crónico, aunque la evidencia es de baja certeza y la mejoría no es clínicamente significativa. En contraste, el tramadol incrementa el riesgo de efectos adversos, tanto graves (certeza moderada) como no graves (certeza muy baja). En conjunto, los riesgos potenciales del tramadol parecen superar sus limitados beneficios para el tratamiento del dolor crónico.**Interacciones****Antineoplásicos + IBP: supervivencia más corta** (*Antineoplastic drugs + PPIs: shorter survival*)*Prescrire International* 2025; 34 (272): 186-187

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: Antineoplásicos, inhibidor de bomba de protones, inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR, cáncer pulmonar, *afatinib*, *erlotinib*, *gefitinib*, *osimertinib*, *nivolumab*, *pembrolizumab*, *atezolizumab*, supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar, sarcoma de tejidos blandos, *pazopanib*, *palbociclib*, *ribociclib*, *vemurafenib*, *dabrafenib*

- Según un estudio grande con pacientes con cáncer pulmonar durante el período de 2011 a 2021, que se ejecutó usando datos del seguro médico francés, la exposición concomitante a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y a un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR (receptor del factor de crecimiento

epidérmico), como el *afatinib*, el *erlotinib*, el *gefitinib* o el *osimertinib* se asocia a una supervivencia más corta.

- Una revisión sistemática con metaanálisis comparó la supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico expuestos a diferentes quimioterapéuticos antineoplásicos, administrados por vía oral o parenteral y combinados o no con un IBP. Se observó que la exposición concomitante a un antineoplásico y a un IBP se asoció a una supervivencia más corta.

- Una revisión sistemática con metaanálisis en red de ocho análisis *post hoc* de ensayos clínicos presentó resultados similares en pacientes con diferentes cánceres en etapa avanzada tratados con quimioterapia o inmunostimulantes de la clase de los inhibidores de los puntos de control inmunitario. Se observaron resultados similares cuando se combinó un IBP con diferentes antineoplásicos inhibidores de cinasas, a saber: un inhibidor de la cinasa BRAF, un inhibidor de MEK o un inhibidor de CDK4 y CDK6.

En la práctica, el uso prolongado de un IBP conlleva un riesgo de efectos adversos graves, sobre todo cuando se toma durante más de un mes y mucho más si son pacientes en estado delicado, como los que padecen cáncer. Es una razón de peso para evitar la prescripción rutinaria de IBP si no existe un problema que justifique claramente su uso.

A comienzos de 2019, se realizó un análisis retrospectivo en Europa usando los datos de dos ensayos clínicos del *pazopanib* —un citotóxico que inhibe varias tirosinas cinasas— de pacientes con sarcoma de tejidos blandos. Se observó que la supervivencia fue más corta cuando se combinaba el *pazopanib* con un IBP o con un antagonista del receptor H2 de histamina [1].

En 2024, un estudio de cohorte que usó la base de datos del seguro médico obligatorio francés (SNDS), que incluyó a aproximadamente 34.000 pacientes expuestos a un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR, mostró que la mortalidad aumentó con la exposición concomitante a un IBP [2].

A comienzos de 2025, ¿cuáles son los principales datos de las evaluaciones sobre el exceso de mortalidad con la exposición concomitante a un antineoplásico y a un IBP? ¿Hasta qué punto ayudan estos datos a tomar decisiones médicas?

Un estudio de cohorte grande en pacientes expuestos a un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR. El estudio francés de cohorte resumido arriba incluyó a 34.048 pacientes con cáncer pulmonar a quienes se había dispensado un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR por primera vez entre 2011 y 2021. Se excluyó a los pacientes a quienes se había dispensado varios medicamentos de este tipo, así como a los que murieron hasta 30 días después de la primera prescripción dispensada. De los pacientes incluidos, 26.133 (76,8%) se expusieron al *erlotinib*, 3.356 (9,9%) al *osimertinib*, 3.142 (9,2%) al *gefitinib* y 1.417 (4,2%) al *afatinib*.

Para cada paciente, la duración acumulada de la exposición al medicamento se estimó usando las fechas de dispensación, las cantidades dispensadas y la dosis diaria definida (DDD) establecida por el Centro colaborador de metodología de estadísticas de medicamentos de la OMS. Después, los autores determinaron el número de días de la exposición concomitante a un IBP y a un antineoplásico inhibidor del EGFR como una proporción de los días de exposición al inhibidor del EGFR [2].

En general, los pacientes que se exponían a un IBP el 20% o más de los días que se también se exponían a un inhibidor del EGFR tenían un riesgo mayor de muerte que los otros pacientes, con un cociente de riesgos (HR) de 1,6 (diferencia estadísticamente significativa). Este riesgo estuvo entre 1,45 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,4-1,5) con la exposición

concomitante del 10% y 2,2 (IC95: 2,1-2,3) con la exposición concomitante del 80%.

Supervivencia más corta tras la exposición concomitante a un IBP y a diferentes antineoplásicos.

Varias revisiones sistemáticas con metaanálisis han arrojado resultados que coinciden con los de este estudio de cohorte, y otros estudios de cohorte han mostrado efectos similares con otros antineoplásicos que inhiben a las proteínas cinasas BRAF, MEK o CDK4 y CDK6 [3-8].

En 2022, un equipo taiwanés publicó una revisión sistemática con metaanálisis de 14 estudios ejecutados con pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado que estaban recibiendo quimioterapia por vía oral o parenteral: algunos se exponían a un IBP y otros no [3]. En la mayoría de los estudios, la quimioterapia se basaba en inhibidores de la tirosina cinasa del EGFR (*dacomitinib*, *erlotinib* o *gefitinib*) o inhibidores de los puntos de control inmunitario que se dirigen contra PD-1 (*nivolumab* o *pembrolizumab*) o PD-L1 (*atezolizumab*).

Solo algunos estudios incluyeron citotóxicos quimioterapéuticos. La mayoría fueron estudios de cohorte retrospectivos, junto con algunos análisis *post hoc* de los datos de ensayos clínicos con antineoplásicos. En general, la supervivencia de los pacientes que se expusieron simultáneamente a un IBP y a un antineoplásico fue más corta que la de quienes no se expusieron a los dos, con un HR de 1,4 (IC95: 1,2-1,5). Los resultados fueron similares en el subgrupo de pacientes expuestos a un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR por vía oral (HR 1,5; IC95: 1,2-1,8) y en el subgrupo expuesto a un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 por vía parenteral (HR 1,4; IC95: 1,2-1,7) [3].

Una revisión sistemática con metaanálisis en red de ocho análisis *post hoc* de ensayos clínicos (de los cuales uno se incluyó en el metaanálisis descrito arriba), comparó la duración de la supervivencia de pacientes con diferentes cánceres avanzados que fueron tratados con inhibidores de los puntos de control inmunitario o con quimioterapia: a algunos también se les había prescrito un IBP [4]. Los resultados coincidieron con los del metaanálisis de 2022, y demostraron una reducción estadísticamente significativa de la duración de la supervivencia en los pacientes expuestos simultáneamente a un IBP y a un antineoplásico.

Además, en Francia se ejecutó un estudio retrospectivo de cohorte con 192 pacientes con melanoma metastásico expuestos a un inhibidor de la cinasa BRAF (*vemurafenib* o *dabrafenib*) solo o combinado con un inhibidor de MEK (*trametinib* o *cobimetinib*). La mediana del seguimiento fue de 46 meses. Se consideró que los pacientes se habían expuesto a un IBP si se les habían prescrito durante el mes o los tres meses previos al comienzo del tratamiento con estos antineoplásicos. La mediana de la supervivencia de estos pacientes fue de dos años, en comparación con más de cinco años en los pacientes que no se expusieron a un IBP (HR 2,4; IC95: 1,6-3,6).

En este estudio, la exposición concomitante a un IBP por lo general se asoció a la exposición a otros medicamentos (neurolepticos, corticosteroides, opioides, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina II, etc.), pero la diferencia en la supervivencia fue

mucho más notoria con la exposición concomitante a un IBP que con otros medicamentos [5].

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico que se expusieron a los antineoplásicos inhibidores de CDK4/6 *palbociclib* (155 pacientes) o *ribociclib* (148 pacientes) a quienes se dio seguimiento durante más de tres meses, se observaron resultados que en general concuerdan [6,7].

Por último, se realizó un estudio usando una base de datos de un seguro médico francés, que incluyó a 1.028 pacientes con melanoma metastásico que estaban recibiendo un inhibidor de la cinasa BRAF o un inhibidor de MEK. En este estudio, 361 pacientes se expusieron simultáneamente a un IBP durante los primeros meses del tratamiento con un antineoplásico. La mortalidad pareció mayor con la exposición concomitante, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR ponderado: 1,1; IC95: 0,9-1,4) [8].

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar el aumento de la mortalidad con los IBP.

Cuando se toman durante mucho tiempo, los IBP conllevan un riesgo de efectos adversos graves, como infecciones, fracturas e hiponatremia [9].

Los estudios también han mostrado un aumento de la mortalidad en pacientes que toman un IBP en comparación con los que toman un antagonista del receptor H2 de histamina, cuando el tratamiento dura más de un mes [9,10].

Algunos antineoplásicos de administración oral son bases débiles y, por tanto, no se disuelven completamente con un pH superior a 6,5 [9]. Su biodisponibilidad, es decir, la fracción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica depende del pH gástrico [11]. Al aumentar el pH gástrico, los IBP reducen la absorción gastrointestinal y los efectos de estos antineoplásicos, incluyendo a los inhibidores de tirosinas cinasas [10,12].

Otro mecanismo propuesto es por los cambios que los IBP provocan en la microbiota intestinal, que tiene muchas funciones, incluyendo las metabólicas [3,13,14].

En resumen, el uso de IBP no solo conlleva un riesgo de padecer los efectos adversos específicos de estos medicamentos, que pueden acortar la supervivencia del paciente, sino que al parecer también reducen la eficacia de los antineoplásicos mediante diferentes mecanismos que, a mediados de 2025, aún no se han dilucidado.

En la práctica, a mediados de 2025, se sabe que los IBP conllevan un riesgo de efectos adversos graves y de aumento de la mortalidad en comparación con los antagonistas del receptor H2 de histamina, sobre todo cuando se toman durante más de un mes. La evidencia de los estudios publicados de que la supervivencia es más corta en los pacientes expuestos simultáneamente a un antineoplásico y a un IBP recalcan la necesidad de ejercer sumo cuidado. Es una razón importante para evitar la prescripción rutinaria de IBP en estos casos si no existen síntomas graves y persistentes que justifiquen su uso [15].

Cuando un paciente oncológico ha tomado un IBP durante varias semanas y está por empezar el tratamiento con un antineoplásico, es importante planear una reducción gradual y escalonada de la dosis del IBP hasta que se lo retire completamente, para prevenir un rebote de hipersecreción de ácido [16].

Cuando un paciente toma un antineoplásico por vía oral cuya absorción gastrointestinal es sensible al pH gástrico, también es recomendable evitar los antagonistas del receptor H2 de histamina. Si las medidas no farmacológicas no logran aliviar los síntomas gastroesofágicos, una opción es usar antiácidos, como *bicarbonato de sodio*, *carbonato de calcio* o sales de *magnesio* cuando se presentan los síntomas. Sin embargo, se debe recomendar a los pacientes que eviten tomar otros medicamentos hasta dos horas después de tomar el antiácido, ya que los antiácidos suelen reducir la absorción gastrointestinal de los antineoplásicos o de otros medicamentos [9].

Revisión de la literatura hasta el 5 de diciembre de 2024

1. Prescrire Rédaction "Pazopanib + IPP ou antihistaminique H2: survie plus courte" *Rev Prescrire* 2019; **39** (430): 586.
2. Bordet C et al. "Deleterious association between proton pump inhibitor and protein kinase inhibitor exposure and survival for patients with lung cancer: A nationwide cohort study" *Cancer Treat Res Commun* 2024; **39**; online: 8 pages + supplementary files: 8 pages.
3. Wei N et al. "The association between proton pump inhibitor use and systemic anti-tumour therapy on survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis" *Br J Clin Pharmacol* 2022; online: 12 pages + correction: 1 page.
4. Chang Y et al. "The association between baseline proton pump inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and chemotherapy: A systematic review with network meta analysis" *Cancers* 2023; **15** (284) online: 19 pages + supplementary file: 64 pages.
5. Ramel E et al. "Clinical impact of proton pump inhibitors and other co-medications on advanced melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors" *Eur J Cancer* 2024; **197**; online: 6 pages + supplement: 8 pages.
6. Eser K et al. "Proton pump inhibitors may reduce the efficacy of ribociclib and palbociclib in metastatic breast cancer patients based on an observational study" *BMC Cancer* 2022; **22**; online: 10 pages.
7. Çağlayan D et al. "The effect of concomitant use of proton pump inhibitors with CDK 4/6 inhibitors on survival in metastatic breast cancer" *Eur J Clin Pharmacol* 2023; **79** (2): 243-248.
8. Poizeau F et al. "The concomitant use of proton pump inhibitors and BRAF/ MEK inhibitors in metastatic melanoma" *Br J Dermatol* 2023; **188** (4): 482-490.
9. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: increased mortality" *Prescrire Int* 2019; **28** (200): 13-15.
10. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de la pompe à protons: oméprazole, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
11. Prescrire Rédaction "Biodisponibilité d'un médicament pris par voie orale" *Rev Prescrire* 2022; **42** (463): 349.
12. Prescrire Rédaction "Antihistaminiques H2" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
13. Prescrire Editorial Staff "The intestinal flora: proven metabolic functions" *Prescrire Int* 2018; **27** (194): 156.
14. Meriggi F "Controversial link between proton pump inhibitors and anticancer agents: review of the literature" *Tumori* 2022; **108** (3): 204-212.
15. Prescrire Rédaction "Reflux gastro-œsophagien chez un adulte" *Premiers Choix Prescrire*, updated June 2022: 5 pages.
16. Prescrire Rédaction "Arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons. Quelques repères pour proposer une diminution contrôlée des doses" *Rev Prescrire* 2022; **42** (464): 452-454.

Ipilimumab + nivolumab como tratamiento de primera línea para el melanoma inoperable o metastásico: no se demostró que alargue la supervivencia
(Ipilimumab + nivolumab as first-line therapy for inoperable or metastatic melanoma: not shown to extend survival)
Prescrire International 2025; 34 (273): 184

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)*

Tags: ipilimumab + nivolumab, tratamiento de primera línea para melanoma inoperable o metastásico

- En un ensayo clínico con 945 pacientes, tras un seguimiento de al menos 10 años, no se demostró que la combinación de *ipilimumab* + *nivolumab* alargara la supervivencia más que el *nivolumab* solo, pero sí duplicó la incidencia de efectos adversos graves.

En los pacientes con melanoma inoperable o metastásico, el tratamiento con *nivolumab*, un anticuerpo inmunoestimulante que inhibe al punto de control inmunitario PD-1, es la primera opción. El *ipilimumab*, un anticuerpo inmunoestimulante que inhibe al punto de control inmunitario CTLA-4 aporta un beneficio incierto para este problema clínico [1].

La Unión Europea aprobó la combinación de *nivolumab* + *ipilimumab* como tratamiento de primera línea para los pacientes con melanoma inoperable o metastásico en 2016 [2].

Este permiso se basó principalmente en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego (llamado “Checkmate 067”) con 945 pacientes que se dividieron en tres grupos: *ipilimumab* + *nivolumab*, *nivolumab* solo e *ipilimumab* solo [2]. Este ensayo clínico se diseñó para comparar cada uno de los grupos *nivolumab* con el grupo *ipilimumab*. Por lo tanto, no se diseñó para mostrar si la combinación de *ipilimumab* + *nivolumab* representa un avance terapéutico sobre el *nivolumab* solo.

En 2022 se publicaron los resultados obtenidos tras un seguimiento de al menos 6,5 años. El 50% de los pacientes en el grupo *ipilimumab* + *nivolumab* seguían con vida a los 6 años, versus el 43% en el grupo *nivolumab* (diferencia estadísticamente insignificante) [2].

Tras dar seguimiento a todos los pacientes por al menos 10 años: no se demostró que el ipilimumab alargue la supervivencia. En 2024 se publicó un análisis del ensayo clínico CheckMate 067, tras un seguimiento de al menos 10 años (a) [3]. En este análisis, la proporción de pacientes con vida a los 3,5 años y a los 10 años fue similar en los grupos de *nivolumab* + *ipilimumab* y de *nivolumab* solo, y más alta que en el grupo de *ipilimumab* solo.

Por ejemplo, el 43% de los pacientes en el grupo de la combinación de *nivolumab* + *ipilimumab* seguían con vida a los

10 años, versus el 37% en el grupo de *nivolumab* solo, versus el 19% en el grupo de *ipilimumab* solo. Las diferencias entre el grupo de *ipilimumab* + *nivolumab* y el de *nivolumab* solo no son estadísticamente significativas [3].

Más efectos adversos. Los inmunoestimulantes de la clase de los inhibidores de los puntos de control inmunitario tienen muchos efectos adversos, en ocasiones graves, sobre todo trastornos autoinmunes que afectan muchos órganos.

En el ensayo clínico CheckMate 067, el 63% de los pacientes en el grupo *ipilimumab* + *nivolumab* padeció al menos un evento adverso que se consideró grave y se atribuyó al tratamiento, versus el 25% en el grupo de *nivolumab* solo y el 30% en el grupo de *ipilimumab* solo [3].

En la práctica, a mediados de 2025, en pacientes con melanoma inoperable o metastásico, aún no se había demostrado que el tratamiento de primera línea con la combinación de *ipilimumab* + *nivolumab* alargara la supervivencia más que el *nivolumab* solo, pero sí aumenta notablemente la incidencia de efectos adversos graves. Para este problema, el *nivolumab* solo parece ser una mejor opción.

Notas

a- Se ejecutó un análisis combinado de los resultados de varios ensayos clínicos, incluyendo a CheckMate 067, para evaluar la eficacia de la combinación de *nivolumab* + *ipilimumab* versus *nivolumab* solo en pacientes con melanoma inoperable o metastásico. Esta revisión no se basó en una búsqueda bibliográfica sistemática, y algunos de los ensayos clínicos incluidos no habían hecho una comparación directa de los dos tratamientos. Por tal motivo, no hemos tomado en cuenta sus resultados (ref. 4).

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Nivolumab +relatlimab (Opdualag®) as first-line therapy for inoperable or metastatic melanoma” *Prescrire Int* 2024; 33 (264): 266.
2. Prescrire Rédaction “Ipilimumab + nivolumab et mélanome avancé en traitement de 1re ligne: mi-2024, un intérêt toujours incertain” *Rev Prescrire* 2024; 44 (488): 416.
3. Wolchok JD et al. “Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma” *N Engl J Med* 2025; 392 (1): 11-22 + supplementary appendix: 45 pages.
4. Long GV et al. “Pooled long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in patients with advanced melanoma” *J Clin Oncol* 2024; published online at ascopubs.org 6 November 2024 + supplementary appendix: 17 pages.

Precauciones

Agonistas de GLP-1 o tirzepatida + levotiroxina: ajuste la dosis de levotiroxina según el peso corporal (GLP-1 agonist or tirzepatide + levothyroxine: adjust the dose of levothyroxine according to body weight)

Prescrire International 2025; 34 (272): 191

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: Agonistas GLP-1, tirzepatida, levotiroxina, obesidad y GLP-1, Mounjaro, hipertiroidismo y tirzepatida

En 2024, un equipo de EE UU publicó un caso clínico que nos recuerda que la pérdida considerable de peso, sobre todo cuando es inducida por la *tirzepatida* (Mounjaro) o por un agonista de GLP-1, cambia el requerimiento de *levotiroxina* de los pacientes con hipotiroidismo [1].

Se prescribió *tirzepatida* a un hombre de 62 años, que pesaba 132 kg y bajo tratamiento con 200 microgramos diarios de *levotiroxina* para su hipotiroidismo. Seis meses después, cuando había perdido 40 kg, se presentó en urgencias con palpitaciones, sudor excesivo, confusión y temblor en las manos: se observó fibrilación auricular. Las pruebas de función tiroidea revelaron que el nivel de TSH sérico era extremadamente bajo y el nivel de T4 libre era alto [1].

El paciente había seguido tomando la misma dosis de *levotiroxina* después de empezar la *tirzepatida*, sin monitoreo de la función tiroidea. La *tirzepatida* provocó una pérdida

considerable de peso, a tal punto que la dosis de *levotiroxina* era excesiva. Esta dosis excesiva potenció la pérdida de peso y empeoró la sobredosis [1].

La dosis de *levotiroxina* se debe ajustar al peso del paciente. Cualquier pérdida de peso significativa, sin importar la causa, puede modificar el requerimiento de *levotiroxina*. Además, los agonistas de GLP-1 alteran el tiempo del tránsito intestinal y, por tanto, modifican la absorción intestinal de la *levotiroxina* [1, 2].

En la práctica, los agonistas del receptor de GLP-1, como la *semaglutida* y la *tirzepatida*, afectan la exposición de los pacientes a otros medicamentos, sobre todo la de los que tienen un margen terapéutico estrecho, como la *levotiroxina* [2]. Si el peso del paciente cambia, se debe ajustar la dosis de *levotiroxina* según los niveles séricos de TSH.

Referencias

1. Karakus KE et al. "Tirzepatide-induced rapid weight loss-related thyrotoxicosis" *JAMA Intern Med* 2024; online: 2 pages.
2. Prescrire Rédaction "Agonistes du GLP-1, liraglutide, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

Agonistas GLP-1. Hay litigios contra Novo Nordisk por los efectos adversos graves de los agonistas GLP-1 y por su uso fuera de indicación

Salud y Fármacos

Publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: Agonistas GLP-1, Ozempic, semaglutida, gastroparesia y GLP-1, pancreatitis y Ozempic, obstrucción intestinal, vómitos persistentes, problemas de vesícula biliar, daño renal, pérdida súbita de visión, neuropatía óptica isquémica anterior.

Ozempic (*semaglutida*) es un fármaco fabricado por Novo Nordisk que pertenece a la clase de agonistas del receptor GLP-1 y se aprobó para el tratamiento de la diabetes tipo 2, sin embargo, se utiliza ampliamente fuera de indicación para la pérdida de peso. Ozempic se encuentra actualmente en el centro de múltiples demandas legales en EE UU con reclamaciones que podrían superar los US\$2.000 millones.

Hasta agosto de 2025, se presentaron casi 2.000 demandas alegando que Ozempic provocó complicaciones graves de salud, incluyendo gastroparesia (parálisis del estómago), obstrucciones intestinales, vómitos persistentes, problemas de la vesícula biliar, pancreatitis, daño renal y pérdida súbita de visión asociada a la neuropatía óptica isquémica anterior.

Ozempic actúa suprimiendo el apetito y regulando los niveles de glucosa en sangre. Su popularidad se ha visto impulsada por su uso fuera de indicación y por la promoción pública que han hecho varias celebridades, lo que ha generado un incremento significativo de su consumo por personas sin diabetes.

Las demandas alegan que la empresa no advirtió adecuadamente sobre los riesgos potenciales derivados de su uso para la pérdida de peso, mientras que el fabricante sostiene que el medicamento es seguro cuando se utiliza según lo prescrito, y que todos los fármacos conllevan riesgos inherentes.

Las acciones legales se consolidaron en 2024 mediante un proceso de litigio multidistrital en Pennsylvania, y se esperan los primeros juicios a partir de 2026. Paralelamente, la atención mediática sobre el uso cosmético de Ozempic genera preocupaciones sobre la disponibilidad del medicamento para pacientes con diabetes que requieren el tratamiento para sobrevivir.

Expertos advierten que la tendencia a que las personas lo utilicen sin indicación médica podría desviar un recurso terapéutico crucial de quienes realmente lo necesitan, además de exponer a las personas que lo consumen a efectos adversos severos, no comunicados con la claridad y profundidad requerida para favorecer el uso seguro y racional del fármaco.

Ozempic enfrenta un escenario complejo que combina litigios masivos, riesgos clínicos graves y el aumento del uso fuera de indicación, motivado por la presión social y la influencia mediática, lo que plantea importantes desafíos para la regulación farmacéutica y la seguridad de los pacientes expuestos a fármacos GLP-1.

Fuente Original:

Fofana, O. Ozempic reportedly faces \$2 billion in lawsuits over severe side effects. MSN, agosto 2025. <https://www.msn.com/en-us/health/other/ozempic-reportedly-faces-2-billion-in-lawsuits-over-severe-side-effects/ar-AA1KP5OV>

[us/health/other/ozempic-reportedly-faces-2-billion-in-lawsuits-over-severe-side-effects/ar-AA1KP5OV](https://www.msn.com/en-us/health/other/ozempic-reportedly-faces-2-billion-in-lawsuits-over-severe-side-effects/ar-AA1KP5OV)

Apnea del sueño inducida por medicamentos (Drug-induced sleep apnoea)

Prescrire International 2025; 34 (274): 242-243

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (4)

Tags: Apnea del sueño, antitusivos opioides, benzodiacepinas y apnea del sueño, relajantes musculares y apnea, neurolépticos atípicos, *quetiapina, clozapina*; antidepresivos, *amitriptilina, paroxetina*; *litio*; antiepilépticos, *ácido valproico, gabapentina, carbamazepina, dextrometorfano, codeína, tiocolchicósido, betahistina, etifoxina, tetrazepam, quinina, flunarizina, morfina, fentanilo, metadona, buprenorfina; baclofeno, oxibato de sodio, ticagrelor; eltrombopag*

- Según un análisis de los datos del seguro médico francés que cubrían el período 2006-2018, los antitusivos opioides, las benzodiacepinas y los relajantes musculares están entre los principales medicamentos que provocan apnea del sueño.
- En el pasado, también se había implicado a los analgésicos opioides, los neurolépticos y las hormonas. Estos medicamentos afectan la función del centro respiratorio o conllevan un riesgo de aumento de peso.

Los pacientes con apnea del sueño experimentan principalmente somnolencia diurna debido a los microdespertares nocturnos frecuentes, que fragmentan el sueño y reducen su calidad [1,2]. Al parecer, la apnea del sueño afecta el rendimiento cognitivo a corto plazo: provoca problemas de memoria y de concentración. También parece aumentar el riesgo de sufrir accidentes de tránsito debido a la somnolencia al conducir. Cuando es grave, la apnea del sueño parece estar relacionada con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y una reducción de la esperanza de vida [3].

La mayoría de los casos se deben a obstrucciones de las vías respiratorias, por ejemplo, debido a que la lengua se inflama o a que la base de la lengua se pliega; otros tienen una causa central, debido a alteraciones del impulso central para respirar durante el sueño [1,2,4,5]. Estos trastornos provocan hipoxia. En ocasiones, los medicamentos se relacionan con la aparición de la apnea del sueño, especialmente mediante su acción central [3,5].

Una oportunidad para aprovechar los datos franceses. Un equipo de un centro regional de farmacovigilancia francés investigó la participación de los medicamentos en la apnea del sueño, y para ello utilizaron datos registrados en la “Muestra general de beneficiarios del seguro médico” (*General Sample of Health Insurance Beneficiaries* o EGB) entre 2006 y 2018. El EGB se diseñó para representar a aproximadamente un 1% de la población cubierta por el seguro médico obligatorio de Francia.

En el EGB, la exposición a un medicamento se estima a partir de los datos de reembolso de los medicamentos dispensados en farmacias comunitarias. Con este método, el equipo analizó los medicamentos que tomaban los pacientes con apnea del sueño diagnosticada en un hospital o que empezaron el tratamiento para la apnea del sueño, por ejemplo, con una máquina de presión positiva continua en las vías respiratorias [6,7].

En particular, se excluyó a los pacientes con enfermedades cardiovasculares, debido a la asociación entre estas enfermedades y la apnea del sueño [5,6].

Se usó un “análisis de simetría de secuencias” para comparar la incidencia de dos secuencias de eventos durante un período de observación de un año: la exposición al medicamento seguida de la apnea del sueño versus la apnea del sueño seguida de la exposición al medicamento. Los autores consideraron que, si observaron con más frecuencia “medicamento seguido de apnea del sueño” que “apnea del sueño seguida del medicamento”, es posible que el medicamento participe en la aparición de la apnea del sueño [6].

Principalmente psicotrópicos, incluyendo algunos en la lista de medicamentos a evitar de Prescrire.

Los autores consideraron que los datos de los siguientes medicamentos constituyeron una señal de seguridad: los antitusivos opioides, como la *codeína* y el *dextrometorfano*; los ansiolíticos, como las benzodiacepinas y la *etifoxina*; los relajantes musculares de acción central, como la benzodiacepina *tetrazepam*; la *quinina*, en particular autorizada para tratar los calambres; y la *flunarizina*, un neuroléptico que se usa para prevenir los ataques de migraña: se sabe que su acción sobre el sistema nervioso central estimula el apetito, que conlleva un riesgo de aumento de peso [6, 8, 9].

Después, los autores realizaron un análisis de desproporcionalidad usando la base de datos de farmacovigilancia de la OMS. Comparando todas las notificaciones registradas en esta base de datos, se observó una proporción más alta de notificaciones de apnea del sueño tras el uso de medicamentos que pertenecen a tres clases: opioides, benzodiacepinas y relajantes musculares de acción central. El análisis reveló posibles señales de seguridad con el *tiocolchicósido*, un relajante muscular de acción central, y la *betahistina*, un análogo estructural de la histamina que se usa para el vértigo [6].

La *etifoxina*, el *tiocolchicósido* y la *flunarizina* están entre los medicamentos que *Prescrire* recomienda evitar, así como la *quinina* indicada para los calambres [8].

Otros medicamentos que afectan el centro respiratorio. Otros medicamentos afectan el centro respiratorio, ya sea deprimiéndolo, lo que reduce la ventilación, o estimulándolo, lo que provoca hiperventilación. Los medicamentos implicados son: otros opioides, usados como analgésicos, como la *morfina* y el *fentanilo*, o usados como tratamiento de sustitución de opioides, como la *metadona* y la *buprenorfina*; las benzodiacepinas; el *baclofeno*, un relajante muscular de acción central que se usa para algunos tipos de espasticidad o para tratar la dependencia

del alcohol; el *oxibato de sodio*, usado para tratar la narcolepsia; el antiagregante plaquetario *ticagrelor*; y el antihemorrágico *eltrombopag* [2, 10-14].

También se han implicado a los medicamentos que pueden provocar aumento de peso y, por tanto, apnea del sueño. Algunos de estos medicamentos también conllevan un riesgo de depresión del centro respiratorio: los psicotrópicos, incluyendo los neurolepticos “atípicos”, como la *quetiapina* o la *clozapina*; los antidepresivos, como la *amitriptilina* o la *paroxetina*; el “estabilizador del estado de ánimo” *litio*; los antiepilépticos, como el *ácido valproico*, la *gabapentina* y la *carbamazepina*; la *insulina*; los corticoesteroides en dosis altas; los androgénicos, como la *testosterona*; los estrógenos y progestágenos; y los medicamentos que provocan retención de líquidos y de sodio, que provocan edema, lo que a su vez puede provocar dificultad para respirar al obstruir las vías respiratorias, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo a los inhibidores de cox-2, o los bloqueantes del receptor adrenérgico alfa 1 [9-11, 15, 16].

Otros medicamentos con mecanismo desconocido. Existen muchos más medicamentos con los que se ha reportado apnea del sueño, pero aún se debe determinar el mecanismo subyacente, a saber: los bisfosfonatos; los inhibidores del FNT alfa; los interferones; el *esomeprazol*; la *digoxina*; algunos inmunosupresores, como el *natalizumab* y el *belatacept*; y el factor de crecimiento *meclasermina*, que se usa para tratar el trastorno del crecimiento [11,13,14].

En la práctica, en ocasiones la apnea del sueño es provocada por medicamentos, pero se han hecho pocas evaluaciones de este efecto adverso. Para beneficiar a los pacientes, es importante seguir notificando los posibles efectos adversos a los centros de farmacovigilancia. Y cuando un paciente presenta apnea del sueño, es importante preguntarse si puede ser provocada por un medicamento y si se debería modificar el tratamiento que recibe.

Revisión de la literatura hasta el 13 de enero de 2025

1. Badr MS et al. “Pathophysiology of upper airway obstruction in obstructive sleep apnea in adults” UpToDate. www.uptodate.com accessed 10 January 2025: 19 pages.
2. Badr MS et al. “Central sleep apnea: Risk factors, clinical presentation, and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 10 January 2025: 13 pages.
3. Prescrire Rédaction “Syndromes d’apnées du sommeil” *Rev Prescrire* 2018; **38** (412): 130-131.
4. Prescrire Rédaction “Syndrome d’apnées obstructives du sommeil” *Rev Prescrire* 2007; **27** (281): 201-206.
5. Garnier Delamare “Dictionnaire illustré des termes de médecine” 32nd edition, Maloine, 2017: 1094 pages.
6. Jambon-Barbara C et al. “Signal detection of drugs associated with obstructive and central sleep apnoea” *Sleep Med* 2024; **124**: 315-322.
7. Prescrire Rédaction “Exposition des adultes aux hypocholestérolémiants en France en 2018” *Rev Prescrire* 2023; **43** (476): 466-467.
8. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2025” *Prescrire Int* 2025; **34** (267): 52-55 (full version: 11 pages), available for download at english.prescrire.org.
9. Prescrire Editorial Staff “Drug-induced weight gain” *Prescrire Int* 2012; **21** (123): 11-14.
10. Jullian-Desayes I et al. “Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea” *Br J Clin Pharmacol* 2017; **83** (4): 688-708.
11. Prescrire Rédaction “Médicaments exposant à des apnées du sommeil (suite)” *Rev Prescrire* 2016; **36** (397): 829.
12. Prescrire Editorial Staff “Ticagrelor: dyspnoea and sleep apnoea” *Prescrire Int* 2020; **29** (214): 99.
13. “Sleep apnoea”. In: “Martindale The Complete Drug Reference – ADR Checker” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 6 March 2025: 5 pages.
14. European Commission “SmPC-Nulojix” 26 January 2024 + “SmPC-Revolade” 10 May 2024 + “SmPC-Brilique” 27 March 2024 + “SmPC-Buvidal” 24 July 2024.
15. Prescrire Rédaction “Fiche E13a. Prises de poids par augmentation de la masse grasse médicamenteuses” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
16. Prescrire Rédaction “Fiche E22b. Œdèmes médicamenteux” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

Belantamab mafodotin. **Documento informativo de la FDA, Blenrep** (*FDA Briefing Document, Blenrep*)

U.S. Food & Drug Administration

Oficina de Enfermedades Oncológicas, 17 de julio de 2025

<https://www.fda.gov/media/187578/download>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)*

Tags: Blenrep, *belantamab mafodotin*, Glaxo Smith Kline, queratopatía visual asociada, toxicidad ocular de *belantamab mafodotin*, ensayos DREAMM, incertidumbre dosis *belantamab mafodotin*, mieloma múltiple recién diagnosticado en inducción, mieloma múltiple refractario o en recaída.

Documento informativo de la FDA BLA 761440

Nombre del medicamento: Blenrep (*belantamab mafodotin*)

Solicitante: GlaxoSmithKline LLC

Reunión del Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos

División de Enfermedades Hematológicas Malignas II/Oficina de Enfermedades Oncológicas

AVISO LEGAL

El paquete adjunto contiene información general preparada por la FDA para los miembros del Comité Asesor.

Este paquete de información general de la FDA suele contener evaluaciones, conclusiones y recomendaciones redactadas por revisores individuales de la FDA.

Dichas conclusiones y recomendaciones no representan necesariamente la postura final de los revisores, ni la de la División o la Oficina de Revisión. Hemos presentado *belantamab mafodotin* a este Comité Asesor con el fin de obtener sus perspectivas y opiniones.

El expediente informativo podría no incluir todos los aspectos relevantes para la recomendación regulatoria final, sino que se centra en los temas identificados por la Agencia para su análisis por el Comité Asesor.

La FDA no emitirá una determinación final sobre los temas en cuestión hasta que se hayan considerado los aportes del Comité Asesor y se hayan finalizado todas las revisiones.

La determinación final podría verse afectada por cuestiones no tratadas en la reunión del Comité Asesor.

Salud y Fármacos traduce el apartado de las conclusiones sobre la relación beneficio-riesgo del medicamento Blenrep (*belantamab mafodotin*). Acceda al documento completo de la FDA en inglés en el enlace del encabezado.

Conclusiones sobre la relación beneficio-riesgo

La evaluación beneficio-riesgo constituye un componente esencial del proceso de revisión de medicamentos por parte de la FDA, y la demostración de seguridad requiere evidenciar que los beneficios del fármaco superan sus riesgos. En las solicitudes actualmente evaluadas, existen varios aspectos relevantes que se deben considerar, tal como se describe a continuación.

Los ensayos DREAMM-7 y DREAMM-8 alcanzaron el criterio de valoración primario de supervivencia libre de progresión (SLP). Aunque en DREAMM-7 se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG), el estudio DREAMM-8 no demostró una mejora significativa en este desenlace y carece de potencia estadística suficiente para evaluarlo adecuadamente. En ambos ensayos se reportó una baja tasa de participación de pacientes en EE UU, así como una subrepresentación de pacientes de raza negra o afroamericanos y de personas mayores de 75 años, lo cual puede limitar la aplicabilidad de los resultados a la población estadounidense con mieloma múltiple refractario o en recaída (RRMM). Además, es importante señalar que el régimen comparador PVd (régimen de quimioterapia que combina pomalidomida, bortezomib -un inhibidor del proteasoma- y dexametasona) utilizado en DREAMM-8 no cuenta con aprobación en EE UU, lo que restringe aún más la validez externa de sus resultados para esta población.

En cuanto a la toxicidad ocular, particularmente la toxicidad corneal observada con *belantamab mafodotin*, se trata de un efecto adverso único, no reportado con otros tratamientos actualmente disponibles para el mieloma múltiple. Esta reacción puede ser asintomática en sus etapas iniciales, pero las manifestaciones graves o mal manejadas pueden ocasionar daño severo e incluso pérdida de visión. A lo largo del programa de desarrollo clínico, se evaluaron diversas medidas de mitigación, y la única que demostró ser efectiva fue la modificación de las dosis.

No obstante, a pesar de que en los protocolos de ensayos clínicos se implementaron las guías estandarizadas de ajuste de dosis, los pacientes continuaron experimentando toxicidades graves o recurrentes, así como alteraciones visuales clínicamente significativas. Debe tenerse en cuenta que los estrictos criterios protocolizados de monitoreo ocular que se utilizan en los ensayos clínicos podrían ser difíciles de reproducir en el entorno post comercialización, lo que aumenta la complejidad del manejo seguro del medicamento.

Se observaron altas tasas de toxicidad ocular, incluyendo eventos de queratopatía visual asociada (KVA) y alteraciones en la

agudeza visual, los cuales demostraron tener un impacto clínicamente relevante en los síntomas visuales reportados por los pacientes y en su función visual. La mayoría de los pacientes presentó episodios recurrentes de KVA y, aunque la reversibilidad de estas alteraciones oculares no está bien establecida (especialmente en relación con el último episodio de toxicidad de cada paciente), no todos lograron la recuperación completa, ni siquiera al hacer las pruebas una vez concluido el estudio.

Hay preocupación porque no se han optimizado las dosis de *belantamab mafodotin*, tal como se evidencia por las elevadas tasas de toxicidad ocular y la pobre tolerabilidad observadas con las dosis seleccionadas en los estudios DREAMM-7 y DREAMM-8. Se registraron altas tasas de modificaciones de dosis en ambos ensayos, cuando alcanzaron el tercer ciclo de tratamiento, la mayoría de los participantes ya no recibía la dosis planificada originalmente, requiriendo ajustes e interrupciones frecuentes a lo largo del tratamiento.

Los ensayos tempranos de búsqueda de dosis de BVd y BPd (*belantamab mafodotin*, Vortezomib, y dexametasona; y de *belantamab mafodotin*, pomalidomida, and dexametasona) habían sugerido que dosis más bajas y mayores intervalos entre su administración podrían mejorar la tolerabilidad sin comprometer la eficacia. Sin embargo, los estudios DREAMM-7 y DREAMM-8 se iniciaron con dosis que condujeron a elevadas incidencias de toxicidad ocular y requirieron frecuentes modificaciones del esquema terapéutico.

Los resultados del estudio DREAMM-14, realizado como requisito post comercialización para optimización de dosis, junto con los modelos farmacodinámicos basados en proteína M, respaldan la posibilidad de mantener eficacia con menor toxicidad al utilizar dosis más bajas e intervalos más prolongados. Aunque el patrocinador está evaluando actualmente una reducción de la dosis y un esquema extendido en el ensayo DREAMM-10, dirigido a pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado con tratamiento de inducción (TI-NDMM), persiste la incertidumbre sobre la adecuación de las dosis empleadas en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída (RRMM).

Si bien los ensayos DREAMM-7 y DREAMM-8 alcanzaron su criterio de eficacia primario, las altas tasas de toxicidad ocular, la frecuencia de ajustes de dosis y la limitada exploración de esquemas alternativos requieren una evaluación cuidadosa de los riesgos asociados a las dosis propuestas. Dado que las indicaciones solicitadas corresponden a pacientes que ya han recibido una o más líneas de tratamiento, la relación beneficio-riesgo se debe contextualizar dentro del panorama terapéutico actual del RRMM, que incluye múltiples opciones aprobadas, entre ellas regímenes combinados, anticuerpos biespecíficos y terapias con células CAR-T.

Considerando los resultados de eficacia observados, junto con las preocupaciones en torno a la seguridad, la tolerabilidad y la idoneidad de las dosis propuestas, la relación beneficio-riesgo de *belantamab mafodotin* para las indicaciones solicitadas, basada en los estudios DREAMM-7 y DREAMM-8, permanece incierta.

Caftores en lactantes: anomalías en la función hepática y posiblemente cataratas*(Caftors: liver function abnormalities and possibly cataracts in breastfed infants)**Prescrire International 2025; 34 (274): 244-245*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)*

Tags: moduladores del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), *ivacaftor*, *tezacaftor*, *lumacaftor* y *elexacaftor*, anomalías en la función hepática en lactantes y caftores, cataratas y caftores

- Los “caftores” *ivacaftor*, *lumacaftor*, *tezacaftor* y *elexacaftor* son moduladores de CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* o regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) que se suelen usar en combinación. Las mutaciones en el gen que codifica el CFTR son las que causan la fibrosis quística.
- Los lactantes de madres que utilizan caftores se exponen a los efectos adversos de estos medicamentos. Cuando hicimos nuestro análisis, se habían observado anomalías en la función hepática que aparecieron tras el nacimiento en siete lactantes. Se han descrito cataratas bilaterales sin alteraciones visuales en tres lactantes que ya se habían expuesto a caftores en el útero.
- En la práctica, las mujeres tratadas con caftores deberían tomar en cuenta estos datos al decidir si amamantarán a sus bebés. Se debe hablar sobre los riesgos y las incertidumbres de cada opción con las mujeres afectadas. Cuando una mujer decide amamantar, los riesgos para el lactante justifican el monitoreo hepático y los exámenes oftalmológicos.

Los caftores *ivacaftor*, *tezacaftor*, *lumacaftor* y *elexacaftor* son moduladores de CFTR que se suelen tomar en combinación. Las mutaciones en el gen que codifica el CFTR causan la fibrosis quística. Los niños amamantados por madres que toman caftores se exponen, mediante la leche materna, a los efectos adversos que comparten estos medicamentos, principalmente: infecciones de las vías respiratorias superiores, broncoespasmo; exantema; lesión hepática; trastornos musculares; hipertensión; y trastornos de la salud mental. Se ha observado opacidad del cristalino en niños y adolescentes expuestos a caftores [1-3].

Nuestra búsqueda bibliográfica a mediados de 2025 identificó notificaciones de anomalías en la función hepática y de cataratas reportadas en un total de 10 lactantes de madres que tomaban caftores [4-7].

Anomalías en la función hepática en lactantes expuestos mediante la leche materna. En 2024, un equipo francés reportó niveles plasmáticos elevados de enzimas hepáticas, y en algunos casos de bilirrubina, en tres bebés alimentados solo con leche materna. Las madres habían tomado la combinación de *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* durante todo el embarazo y continuaron el tratamiento mientras amamantaban. Se presentaron aumentos en los niveles de enzimas hepáticas, aproximadamente 1,3 a 2,8 veces superiores al límite normal, entre tres días y tres meses después del nacimiento.

En el primer caso, los niveles de estas enzimas empezaron a descender cuando el lactante dejó de alimentarse solo con leche materna, aproximadamente a los cinco meses de edad. En el segundo caso, se observaron niveles normales una semana

después de interrumpir la lactancia a los nueve días del nacimiento. En el tercer lactante, que fue prematuro, las concentraciones plasmáticas de caftores, que se midieron a los 15 días del nacimiento, mostraron que el *ivacaftor* y el *tezacaftor* estaban presentes en niveles terapéuticos, lo que explicaría la hepatotoxicidad observada. La función hepática del niño se normalizó entre una y tres semanas después de comenzar la alimentación mixta, a los 27 días del nacimiento [4].

En 2022, un equipo de EE UU midió los niveles de caftores en la leche materna y en la sangre de tres lactantes y de sus madres. Las madres habían empezado a tomar la combinación de *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* durante el segundo trimestre del embarazo (en un caso) o antes del embarazo (en los otros dos casos). En un lactante, los niveles de transaminasas aumentaron lentamente hasta los tres meses de edad: alcanzaron aproximadamente dos veces el límite de lo normal y, posteriormente, se normalizaron a los seis meses de edad (el artículo no especifica si se redujo o se interrumpió la lactancia). La ecografía hepática fue normal. Se detectó *ivacaftor*, *tezacaftor* y *elexacaftor* en la leche materna y en la sangre de los lactantes. Los tres medicamentos estaban presentes en concentraciones similares en la sangre materna. Pero las concentraciones de *tezacaftor* en la leche materna y la sangre de los lactantes eran más altas que las de *ivacaftor* y *elexacaftor*, lo que sugiere que la acumulación de *tezacaftor* en la leche materna es más alta [5].

En 2018, un equipo de EE UU midió los niveles de caftores aproximadamente dos veces por mes en la leche materna y en la sangre de un lactante y la de su madre. La madre había tomado la combinación de *ivacaftor* + *lumacaftor* durante todo el embarazo, y continuó el tratamiento mientras amamantaba.

Los niveles plasmáticos de transaminasas y de bilirrubina del lactante aumentaron (a menos de dos veces el límite de lo normal) en dos ocasiones: inicialmente durante el primer mes de vida, y volvió a la normalidad dentro de la semana después de comenzar la lactancia mixta; después a los 4,5 meses de vida, tras intentar alimentarlo solo con leche materna por segunda vez alrededor de los 2 meses de vida, mientras la madre también estaba tomando *levofloxacin* y *sulfametoxazol* + *trimetoprima* (*cotrimoxazol*), antibióticos que se sabe que provocan lesión hepática. El *lumacaftor* y el *ivacaftor* estaban presentes en la leche materna y en la sangre del lactante en concentraciones mucho más bajas que las detectadas en la madre [6].

¿Cataratas? Se han descrito cataratas en crías de ratas expuestas al *ivacaftor* tras el nacimiento, por ejemplo. Y los resúmenes europeos de las características del producto (RCP) de los productos con *ivacaftor* Kalydeco y Kaftrio indican que “*se han reportado casos de opacidad del cristalino/ataratas no congénitas sin consecuencias para la visión en pacientes pediátricos tratados con ivacaftor o con otros regímenes que contienen ivacaftor*” [3].

En 2022, se reportaron cataratas bilaterales sin alteraciones visuales en tres lactantes expuestos a la combinación de *ivacaftor*

+ *tezacaftor* + *elexacaftor*; tanto en el útero como después del nacimiento mediante la leche materna. Se les diagnosticó cataratas cuando tenían ocho días, dos meses y seis meses, respectivamente. Se detectó *ivacaftor*, *tezacaftor* y *elexacaftor* en la leche materna de dos madres (no se dispone de datos para la tercera) [7].

Estos datos no permiten determinar si la exposición mediante la leche materna contribuyó a estos efectos adversos o si son consecuencia de la exposición en el útero.

No se dispone de datos sobre los desenlaces a largo plazo de estos casos de cataratas.

Informe a las pacientes sobre los riesgos para los lactantes.

La fibrosis quística es una enfermedad rara, y el primer caftor se empezó a comercializar en la década de 2010 [8]. A pesar de que se dispone de datos muy limitados sobre los efectos adversos de los caftores para los lactantes, se deben tomar en cuenta al decidir si se va a amamantar.

Por ejemplo, a mediados de 2025, el RCP europeo de Kaftrio especificaba que “*se debe decidir si se interrumpirá la lactancia o se interrumpirá o se abstendrá del tratamiento [con un caftor] tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el del tratamiento para la madre*”. Cuando se continúa el

tratamiento y se amamanta al niño, el riesgo para el lactante justifica el monitoreo hepático, con análisis regulares de los niveles de transaminasas y de bilirrubina (a pesar de que no se ha establecido la frecuencia óptima para el análisis), y el monitoreo oftalmológico.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

- 1.Prescrire Editorial Staff “Common stem: -caftor” *Prescrire Int* 2023; **32** (249): 161.
- 2.Prescrire Editorial Staff “Caftors: mental health disorders in children” *Prescrire Int* 2025; **34** (268): 78.
- 3.European Commission “SmPC-Kalydeco” 25 April 2024 + “SmPC-Kaftrio” 28 January 2025.
- 4.Bergeron S et al. “Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor induced liver enzymes abnormalities in breastfed infants: A series of 3 cases” *Therapie* 2024; online: 3 pages.
- 5.Collins B et al. “Drug exposure to infants born to mothers taking Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor” *J Cyst Fibros* 2022; **21** (4): 725-727.
- 6.Trimble A et al. “Measured fetal and neonatal exposure to Lumacaftor and Ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding” *J Cyst Fibros* 2018; **17** (6): 779-782.
- 7.Jain R et al. “Congenital bilateral cataracts in newborns exposed to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in utero and while breast feeding” *J Cyst Fibros* 2022; **21** (6): 1074-1076.
- 8.Prescrire Editorial Staff “Ivacaftor. Uncertain harm-benefit balance” *Prescrire Int* 2013; **22** (142): 229-232.

Denosumab para la metástasis ósea: osteonecrosis de mandíbula frecuente

(*Denosumab for bone metastases: frequent osteonecrosis of the jaw*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 192

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (4)

Tags: *denosumab* y metástasis ósea, bifosfonatos, osteonecrosis de mandíbula y *denosumab*, Xgeva

Se ejecutó un estudio de cohorte usando los datos de un registro austríaco de servicios médicos para evaluar la incidencia de osteonecrosis de la mandíbula entre 2000 y 2020 entre los pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas que recibieron tratamiento con medicamentos que reducen la reabsorción ósea. Entre los 639 pacientes incluidos en este estudio, 292 recibieron *denosumab* (Xgeva) solo en una dosis de 120 mg, 255 recibieron un bisfosfonato solo y 92 un bisfosfonato seguido de *denosumab* [1].

No se especificó la duración del seguimiento. Los pacientes que padecieron osteonecrosis de la mandíbula fueron 56. Durante el seguimiento, el 11,6% de los pacientes que recibieron solo *denosumab* presentaron osteonecrosis de la mandíbula, en comparación con el 2,8% de los pacientes que recibieron un bisfosfonato solo y el 16,3% de los que recibieron un bisfosfonato seguido de *denosumab* [1].

La mediana del intervalo entre el inicio del tratamiento y la aparición de la osteonecrosis de mandíbula fue de 4,6 años con el *denosumab* solo, 5,1 años con el bisfosfonato solo y 8,4 años con el bisfosfonato seguido de *denosumab* [1].

Después de ajustar por diferentes factores de confusión, en particular por los factores de riesgo de osteonecrosis de

mandíbula, se observó que el riesgo de padecer osteonecrosis de mandíbula fue aproximadamente 20 veces mayor en los expuestos al *denosumab* solo (cociente de probabilidades [OR] 18,8; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 2,4-145,2) o a un bisfosfonato seguido de *denosumab* (OR 17,8; IC95: 2,2-147,5) que en los expuestos a un bisfosfonato solo [1].

Cuando hay una osteonecrosis de mandíbula, el hueso de la mandíbula queda expuesto, hay infección en el hueso (osteítis), formación de fistulas y necrosis ósea que se va esparciendo lentamente. Puede haber una pérdida significativa del tejido, lo que provoca dificultades graves para masticar y hablar, y afecta la vida social del paciente (desfiguración, halitosis, etc.) [2].

En la práctica, los pacientes expuestos al *denosumab* durante el tratamiento del cáncer con metástasis ósea tienen un riesgo alto de padecer osteonecrosis de mandíbula. Es importante realizar cualquier tratamiento dental previsible antes de empezar el tratamiento y planificar el monitoreo dental y oral regular durante el tratamiento.

Referencias

- 1.Brunner C et al. “Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer during a 20-year follow-up: A population-based multicenter retrospective study” *J Clin Oncol* 2024 online: 11 pages.
- 2.Prescrire Rédaction “Fiche E14f. Ostéonécroses de la mâchoire médicamenteuses” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

Fluorouracilo. Recomendaciones para minimizar el riesgo de trastornos cardiacos con el uso de *fluorouracilo*

Ministerio de Salud del Perú

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), 25 de julio de 2025

<https://www.gob.pe/institucion/regiontacna-diresa/informes-publicaciones/6990660-alerta-digemid-n-60-2025>**Alerta DIGEMID N° 60-2025**

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid) del Ministerio de Salud comunica a los profesionales de la salud, instituciones, establecimientos de salud, establecimientos farmacéuticos y al público en general lo siguiente:

El fluorouracilo es un agente antineoplásico autorizado para su uso como monoterapia o terapia combinada en el tratamiento paliativo de algunos tipos de cáncer como: cáncer de colon, recto, mama, estómago, esófago e hígado, además del cáncer de cabeza y cuello, vejiga, riñón, próstata, cérvix, endometrio, ovario y páncreas.

En el año 2020, se emitió la Alerta DIGEMID N° 83 – 2020 [1], comunicando el riesgo de reacciones adversas a nivel cardíaco (cardiotoxicidad), incluyendo infarto de miocardio, angina, arritmia (en algunos casos, bradicardia y taquicardia), miocarditis, choque cardiogénico, muerte súbita y cambios electrocardiográficos (incluyendo casos muy raros de prolongación del intervalo QT) con el uso de las especialidades farmacéuticas que contienen *fluorouracilo*, recomendando la modificación de la ficha técnica e inserto de estos productos [2]. Esta información de seguridad se incluyó en los apartados de dosis y vía de administración, advertencias y precauciones y reacciones adversas, y se incluyeron recomendaciones de uso para profesionales de la salud y pacientes.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) de la Digemid identificó un aumento en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas (SRA) recibidas con el uso de *fluorouracilo*, incluyendo casos relacionados a trastornos cardiacos.

EI CENAFyT ha recibido un total de 574 reportes de casos con sospechas de reacciones adversas (SRA), desde el 2006 hasta el 1 de mayo del 2025, con el uso de productos que contienen *fluorouracilo* (que incluyeron 826 SRA), de los cuales se han identificado 77 casos que corresponden a trastornos cardiacos como bradicardia, angina de pecho, taquicardia, cardiotoxicidad, isquemia de miocardio, arritmias, paro cardíaco, infarto agudo de miocardio, angina inestable, síndrome coronario agudo, taquiarritmias, enfermedades de las arterias coronarias y fibrilación ventricular.

En ese sentido, con la finalidad de minimizar el riesgo de cardiotoxicidad con el uso de *fluorouracilo* y salvaguardar la salud de la población, la Digemid realiza las siguientes recomendaciones dirigidas:

A los profesionales de la salud:

- Evaluar el riesgo de cardiotoxicidad antes de iniciar tratamiento con *fluorouracilo*, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca previa, insuficiencia renal, hipertensión, antecedente de enfermedad de las arterias coronarias, tabaquismo u otros factores de riesgo.
- Vigilar la ocurrencia de reacciones adversas en pacientes que reciben perfusión continua de *fluorouracilo* (en quienes son más frecuentes, a diferencia de quienes lo reciben en bolo), principalmente durante el primer ciclo de tratamiento o unas horas después.
- Tener precaución y monitorizar regularmente la función cardíaca en pacientes que han experimentado dolor en el pecho durante el curso del tratamiento con *fluorouracilo* o en pacientes con historia de enfermedad cardíaca.
- Considerar cuidadosamente si es adecuada la re-administración de *fluorouracilo* después de una reacción cardiovascular (arritmia, angina, cambios en el segmento ST) debido a que existe riesgo de muerte súbita, por lo que, el paciente debe estar bajo estricta vigilancia y con ajustes terapéuticos. En caso de cardiotoxicidad grave el tratamiento debe ser suspendido.

A los pacientes y al público en general:

- -Comunique a su médico si tiene problemas con el corazón antes de iniciar tratamiento con *fluorouracilo*.
- -Comunique a su médico cualquier molestia o problema en su salud que presente con el tratamiento con *fluorouracilo*, principalmente a nivel del corazón, como dolor en el pecho, aceleración del ritmo cardíaco o falta de aliento; puesto que estos podrían ser graves y requerir atención médica urgente.
- -Si es cuidador, tome en cuenta las recomendaciones antes mencionadas para el cuidado de la persona a su cargo.

La Digemid recuerda que, las sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de productos farmacéuticos se deben reportar al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, mediante el flujo correspondiente o vía reporte electrónico (NotiMed), para profesionales de la salud y pacientes, ingresando a través del enlace: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

Referencias:

1. ALERTA DIGEMID N° 83 - 2020. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/alertas-modificaciones/2020/alertadigemid-n-83-2020/>
2. Resolución Directoral N° 9030-2020-DIGEMID/DPF/MINSA de modificación de ficha técnica e inserto. Disponible <https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Modificaciones/2020/MODIFICACIONES 07-20.pdf>

Gliflozinas: mayor riesgo de amputaciones y de procedimientos de revascularización periférica (continuación)*(Gliflozins: increased risk of amputations and peripheral revascularisation procedures (continued))**Prescrire International 2025; 34 (274): 243*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)***Tags: Gliflozinas y riesgo de amputaciones, Gliflozinas y revascularización periférica, empagliflozina, Jardiance, saxagliptina, Onglyza, alogliptina, Vipidia**

Un estudio investigó el riesgo de enfermedad arterial periférica grave en pacientes que tomaban una gliflozina o una gliptina [1]. Usando la base de datos de la Administración de Salud para Veteranos de EE UU, los autores formaron una cohorte de pacientes que habían empezado un tratamiento para la diabetes con una gliflozina (principalmente *empagliflozina* [Jardiance] o una gliptina (principalmente *saxagliptina* [Onglyza] o *alogliptina* [Vipidia] entre 2000 y 2016.

Al inicio del tratamiento, la mitad de los pacientes eran mayores de 69 años, habían tenido diabetes durante más de 10 años y tenían un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1c) que superaba el 8,4%. Se comparó a 76.072 consumidores de gliflozina con 75.833 consumidores de gliptina. El criterio principal de valoración compuesto fue: amputaciones y procedimientos de revascularización periférica [1].

Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente ocho meses, y tomando en cuenta diferentes factores de riesgo, el riesgo fue más alto con las gliflozinas que con las gliptinas: cociente de riesgos ajustado (aHR) 1,18; intervalo de confianza

del 95% [IC95]: 1,08-1,29. Tras cuatro años, la probabilidad acumulada de eventos relacionados con la enfermedad arterial periférica fue del 4% con una gliflozina, versus el 2,8% con una gliptina [1].

Entre los consumidores de gliflozinas, hubo 6,4 amputaciones por año por cada 1.000 pacientes, versus 5,7 con una gliptina (HR 1,15; IC95: 1,02-1,29), y 6,5 procedimientos de revascularización periférica por año por cada 1.000 pacientes, versus 5,6 con una gliptina (HR 1,25; IC95: 1,11-1,41) [1].

En la práctica, este estudio cuantifica el riesgo conocido de enfermedad arterial periférica y de amputación asociado a las gliflozinas [2]. Estos datos justifican que se eviten las gliflozinas en pacientes que tienen un riesgo más alto de padecer esos eventos, por ejemplo, debido a una enfermedad arterial periférica preexistente.

Referencias

1. Griffin KE et al. "Use of SGLT2i versus DPP-4i as an add-on therapy and the risk of PAD-related surgical events (amputation, stent placement, or vascular surgery): A cohort study in veterans with diabetes" *Diabetes Care* 2025; 48: 11 pages.
2. Prescrire Rédaction "Gliflozines (anti-SGLT2)" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

Hidroclorotizida, clortalidona. Hiponatremia con diuréticos tiazídicos: desde los primeros días de exposición*(Hyponatraemia on thiazide diuretics: from the very first days of exposure)**Prescrire International 2025; 34 (273): 217-218*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)***Tags: tratamiento antihipertensivo e hiponatremia, diuréticos tiazídicos y sodio bajo, causas farmacológicas de hiponatremia, bendroflumetiazida, hidroclorotiazida, clortalidona**

- En un estudio de cohorte que incluyó a aproximadamente 50.000 consumidores nuevos de un diurético tiazídico, que tuvo una mediana de seguimiento de dos años, aproximadamente un 0,7% del total de los pacientes y un 2,5% de los mayores de 80 años tuvieron un nivel sérico de sodio inferior a 130 mmol/l durante el primer mes de la exposición. Otro estudio de casos y controles mostró un claro aumento del riesgo de hiponatremia desde la primera semana de exposición.

En vista de estos datos, es recomendable controlar los niveles de sodio en sangre antes de empezar el tratamiento con un diurético tiazídico, durante la primera semana del tratamiento, tras el primer mes del tratamiento y posteriormente en intervalos más largos.

El diurético tiazídico *clortalidona* es el medicamento de elección para tratar la hipertensión en adultos que no cursan un embarazo. Si no está disponible en monoterapia (como sucede en Francia), la *hidroclorotiazida* parece una opción aceptable [1].

En comparación con otros hipotensores, la interrupción del tratamiento debido a efectos adversos parece menos frecuente

con los diuréticos tiazídicos [2]. Sin embargo, al igual que otros diuréticos, conllevan un riesgo de hiponatremia, que se define como una concentración plasmática de sodio menor a 135 mmol/l [3,4]. La hiponatremia grave (menor a 125 mmol/l) puede provocar edema cerebral, que se presenta inicialmente con náuseas, vómitos y malestar, y posteriormente con cefalea, somnolencia, nerviosismo y confusión, y posiblemente convulsiones o coma, que en ocasiones pueden provocar la muerte (a) [3].

Los resúmenes franceses de las características del producto (RCP) de los diuréticos tiazídicos especifican que los niveles séricos de sodio "*se deben medir antes de empezar el tratamiento y, posteriormente, en intervalos regulares*" pero no aportan detalles sobre la frecuencia del monitoreo (b) [5-7].

¿Cuánto tiempo después de iniciar el tratamiento con un diurético tiazídico se deberían controlar los niveles séricos de sodio? Algunos estudios proporcionan respuestas a este interrogante.

Un efecto adverso frecuente durante el primer mes, sobre todo en los pacientes mayores de 80 años. Se ejecutó un estudio de cohorte con un seguimiento de dos años usando varios registros de servicios médicos de Dinamarca. Este estudio usó una "emulación de ensayo clínico objetivo" para determinar la

incidencia de hiponatremia entre los pacientes expuestos o no expuestos a un diurético tiazídico (c) [8]. Los pacientes incluidos fueron adultos de 40 años o mayores que no habían recibido un tratamiento hipotensor durante el año previo.

En un análisis, se comparó a 37.786 consumidores nuevos de *bendroflumetiazida* (un diurético tiazídico hipotensor) con 44.963 usuarios nuevos de bloqueadores del canal de calcio (que no tienen un riesgo conocido de hiponatremia). En otro análisis, se comparó a 11.943 consumidores nuevos de una combinación a dosis fija de *hidroclorotiazida* + un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA) con 85.784 consumidores nuevos de un inhibidor de la ECA o un BRA solo.

Durante el primer mes de exposición al medicamento, aproximadamente un 0,6% de los consumidores nuevos de *bendroflumetiazida* y un 0,7% de los consumidores nuevos de *hidroclorotiazida* combinada con un inhibidor de la ECA o un BRA tuvieron niveles séricos de sodio menores a 130 mmol/l, versus aproximadamente un 0,2% en los grupos control [8]. La hiponatremia pareció ser más frecuente en los pacientes mayores: durante el primer mes de seguimiento, aproximadamente un 2,5% de los consumidores nuevos de un diurético tiazídico que eran mayores de 80 años tuvieron un nivel sérico de sodio menor a 130 mmol/l [8].

Aumento del riesgo a partir de la primera semana. En un estudio de casos y controles ejecutado usando bases de datos suecas, se comparó a 11.213 adultos hospitalizados con un diagnóstico principal de hiponatremia con 44.801 controles seleccionados de la población general y emparejados por edad y sexo [9]. La mediana de la edad fue de 76 años, y el 72% eran mujeres.

El 39% de los adultos hospitalizados por hiponatremia se habían expuesto a un diurético tiazídico, versus el 14% de los controles (razón de probabilidades [OR] 4,0; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 3,9-4,2). El inicio de un diurético tiazídico durante la semana previa se asoció a un riesgo particularmente alto de hospitalización por hiponatremia (OR 48; IC95: 28-89) [9].

En una serie de 446 casos reportados en 19 publicaciones diferentes, el intervalo promedio entre el inicio del tratamiento con un diurético tiazídico y el diagnóstico de hiponatremia fue de 19 días [10].

También hay un aumento del riesgo en los pacientes con bajo peso. En otro estudio, se comparó a 223 pacientes que tomaban un diurético tiazídico y que fueron hospitalizados en Hong Kong entre 1996 y 2002 por hiponatremia (nivel sérico de sodio menor a 130 mmol/l) con 216 controles que tomaban un diurético tiazídico, pero no tenían hiponatremia, seleccionados aleatoriamente de entre pacientes que no fueron hospitalizados [11].

Se compararon las características de los pacientes con y sin hiponatremia. Un análisis de diferentes criterios clínicos o de laboratorio identificó la edad y el peso corporal como características clínicas asociadas independientemente a un riesgo de hiponatremia. Una mayor edad (por aumentos de 10 años) y

un menor peso corporal (por disminuciones de 5 kg) se asociaron a un aumento del riesgo [11].

También se identificó una asociación similar entre el bajo peso corporal y un mayor riesgo de hiponatremia en un estudio que dio seguimiento a 13.325 pacientes durante aproximadamente 10 años, de los cuales 3.456 tomaban un diurético tiazídico [12].

Otros factores de riesgo para la hiponatremia. Hay otros medicamentos exponen a los pacientes a un riesgo de hiponatremia, incluyendo: otros diuréticos, el análogo de la vasopresina *desmopresina*, muchos antidepresivos, antiepilépticos, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios y el *tramadol*. La exposición a combinaciones de medicamentos que inducen hiponatremia aumenta este riesgo [3].

La hiponatremia también puede ser producto de diferentes trastornos, incluyendo: insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (como efecto paraneoplásico, como consecuencia de la exposición a toxinas o medicamentos, o después de una cirugía), cirrosis, insuficiencia suprarrenal, o tras el consumo excesivo de agua [3]. En estos casos, se deben controlar los niveles de sodio con más frecuencia.

En la práctica, en los pacientes que toman un diurético tiazídico la hiponatremia se puede presentar desde la primera semana de exposición. Es muy frecuente en pacientes mayores. A falta de evaluaciones comparativas, todavía se debe establecer la frecuencia óptima para monitorear los niveles séricos de sodio. Es prudente comprobar que no haya hiponatremia antes de empezar el tratamiento con un diurético tiazídico y controlar los niveles séricos de sodio (así como de potasio) a partir de la semana siguiente y tras un mes de tratamiento, y seguir haciéndolo en intervalos más espaciados.

También es prudente controlar los niveles séricos de sodio si hay señales clínicas que indican hiponatremia, como náuseas, cefalea, malestar y confusión, y hacer controles más frecuentes si se empieza un tratamiento con otro medicamento que conlleve un riesgo de hiponatremia. Se debe interrumpir inmediatamente el diurético tiazídico si hay señales clínicas de hiponatremia o si el sodio sérico es menor a 130 mmol/l.

Notas

a- En un estudio, se comparó la mortalidad en 22.052 pacientes que padecieron hiponatremia entre el día 5 y el final del mes 6 del tratamiento tiazídico con la mortalidad en 22.052 controles, emparejados por diferentes características, como edad, comorbilidades y otros tratamientos, que habían recibido un tiazídico, pero no padecieron hiponatremia. En este estudio, la mortalidad fue de aproximadamente el doble durante el año posterior a que presentaran hiponatremia (ref. 13).

b- Respecto del control de los niveles séricos de potasio, los RCP franceses de los diuréticos tiazídicos recomiendan un primer control una semana después de empezar el tratamiento, otro tres o cuatro semanas después, “dependiendo de los factores de riesgo”, y posteriormente en intervalos “regulares” (refs. 5-7).

c- El “ensayo clínico objetivo de emulación” consiste en crear un protocolo para un ensayo clínico comparativo aleatorizado con el objetivo de responder una pregunta de investigación, y usar este protocolo para analizar retrospectivamente datos de pacientes de una base de datos de servicios médicos. Los tratamientos que se comparan en las emulaciones no se asignan aleatoriamente ni se evalúan con doble enmascaramiento. Cuando se ejecutan apropiadamente, los ensayos clínicos objetivos de emulación aportan evidencia de mayor calidad que las comparaciones en un estudio de cohorte, pero de menor calidad que un ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego ejecutado adecuadamente (ref. 14).

Revisión de la literatura hasta el 23 de enero de 2025

1. Prescrire Rédaction “Le traitement médicamenteux de première ligne de l’hypertension artérielle, en bref” Rev Prescrire 2022; 42 (461): 200.
2. Prescrire Rédaction “Diurétiques thiazidiques. Probablement moins d’arrêts pour effets indésirables qu’avec d’autres hypotenseurs” Rev Prescrire 2024; 44 (487): 373.
3. Prescrire Rédaction “Hyponatrémies médicamenteuses en bref” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

4. Prescrire Rédaction “Diurétiques” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
5. ANSM “RCP-Cicléthane Teva” 21 November 2023.
6. ANSM “RCP-Hydrochlorothiazide Arrow” 24 May 2022.
7. ANSM “RCP-Indapamide Teva” 22 September 2023.
8. Andersson NW et al. “Cumulative incidence of thiazide-induced hyponatremia: A population-based cohort study” Ann Intern Med 2024; 177 (1): 1-11 + supplementary material: 50 pages.
9. Mannheimer B et al. “Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia” Eur J Clin Pharmacol 2021; 77 (7): 1049-1055.
10. Barber J et al. “A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation?” Br J Clin Pharmacol 2015; 79 (4): 566-577 + online supplement: 41 pages.
11. Chow KM et al. “Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia” QJM 2003; 96 (12): 911-917.
12. Rodenburg EM et al. “Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study” Am J Kidney Dis 2013; 62 (1): 67-72.
13. Achinger et al. “Thiazide-associated hyponatremia and mortality risk: A cohort study” Kidney Med 2025; 7 (2) online: 10 pages.
14. Prescrire Rédaction “Émulation d’un essai dit cible” Rev Prescrire 2025; 45 (498): 274.

Inhibidores de bomba de protones. Tratamiento a largo plazo con IBP: aumenta la incidencia de cáncer gástrico y de su recurrencia

(Long-term PPI treatment: increased incidence of gastric cancer and gastric cancer recurrence)

Prescrire International 2025; 34 (273): 215-216

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: cáncer gástrico, uso prolongado de inhibidores de bomba de protones, dextansoprazol, esomeprazol, ilaprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol o rabeprazol

- En 2018, Prescrire publicó un artículo sobre la persistente incertidumbre respecto al riesgo de tumores gástricos asociados al uso de un inhibidor de la bomba de protones (IBP).
- En 2023, en dos estudios de cohorte que incluyeron a aproximadamente 300.000 pacientes que habían recibido al menos un tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori*, el riesgo de cáncer gástrico fue aproximadamente 4 veces mayor en los pacientes con mayor exposición a los IBP que en aquellos que se expusieron poco o no se expusieron. El riesgo de recurrencia del cáncer gástrico fue aproximadamente de 5 a 13 veces mayor, y aumentó con la duración de la exposición (de uno a cinco años).
- Tres metaanálisis incluyeron estudios epidemiológicos, la mayoría de los cuales se habían publicado entre 2017 y 2022. En total, incluyeron a millones de pacientes, pero su calidad metodológica era variable. La evidencia que aportaron no es concluyente porque sus resultados fueron inconsistentes.
- En la práctica, en 2025 sigue siendo apropiado ayudar a los pacientes a limitar la duración del tratamiento con un IBP y a encontrar soluciones alternativas para evitar la exposición prolongada a los mismos.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se usan con mucha frecuencia para tratar el reflujo gastroesofágico y las úlceras pépticas. Interrumpir el tratamiento con un IBP tras

varias semanas de uso conlleva un riesgo de rebote, es decir de hipersecreción de ácido, que suele provocar que los pacientes reanuden el tratamiento. Sin embargo, el uso prolongado de un IBP conlleva el riesgo de experimentar efectos adversos que pueden ser graves, incluyendo: infecciones gastrointestinales (colitis pseudomembranosa, entre otras cosas) y posiblemente otras infecciones, como neumonía y listeriosis; fracturas; malabsorción de vitamina B12 e hiponatremia.

En 2017, tras casi seis años de dar seguimiento a una cohorte de aproximadamente 350.000 pacientes, la mortalidad por todas las causas fue mayor entre los tratados con un IBP que entre los que recibieron un antagonista de los receptores H2 de histamina, y aumentó con la duración de la exposición [1-3].

En 2018, en base a los resultados de los estudios con animales, Prescrire reportó un riesgo de tumores gástricos asociado a la reducción a largo plazo de la acidez gástrica. Los estudios epidemiológicos habían aportado resultados contradictorios [3].

En 2023, la publicación de dos estudios de cohorte volvió a focalizar la atención en el riesgo de cáncer gástrico asociado al uso de un IBP [4,5].

A comienzos de 2025, ¿qué datos nuevos estaban disponibles sobre el posible vínculo entre el uso de IBP y el cáncer gástrico? Este artículo resume los principales descubrimientos de nuestra búsqueda bibliográfica para responder a esta pregunta.

Dos estudios de cohorte: cánceres gástricos más frecuentes con el uso de IBP, y en un estudio su incidencia se asoció a la duración de la exposición.

En 2023 se publicaron dos estudios de cohorte, ejecutados por el mismo equipo. Uno estudio investigó la asociación entre el uso a largo plazo de IBP y el riesgo de cáncer gástrico en pacientes que habían recibido al menos un tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori*, que es un factor de riesgo conocido para el cáncer gástrico.

Los autores usaron información de la base de datos del seguro médico surcoreano que correspondía al período 2009-2019. Incluyeron a 144.091 pacientes que habían recibido por primera vez una prescripción para un IBP (*dexlansoprazol*, *esomeprazol*, *ilaprazol*, *lansoprazol*, *omeprazol*, *pantoprazol* o *rabeprazol*) en dosis acumuladas que superaban 180 veces la dosis diaria definida (DDD). Se los comparó con un grupo de 144.091 pacientes que habían recibido una dosis más baja de un IBP (dosis acumulada menor a 180 veces la DDD) o ningún IBP. Se dio seguimiento a la mitad de los pacientes durante más de ocho años [4].

El cáncer gástrico se diagnosticó más de un año después del último tratamiento para la *H. pylori* en 1.053 pacientes con exposición alta a un IBP, versus en 948 pacientes que se expusieron a dosis bajas o a ningún IBP. Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión, como peso corporal, consumo de alcohol, antecedentes de tabaquismo y tratamiento con otros medicamentos, la exposición a un IBP se asoció a un aumento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer gástrico (cociente de riesgos [HR] 1,2; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,1-1,3).

El riesgo de cáncer gástrico fue mayor con las dosis acumuladas más altas de un IBP (HR 3,8; IC95: 3,2-4,6). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los dos grupos. En los pacientes expuestos a antagonistas de los receptores H2 de histamina, el riesgo de cáncer gástrico pareció ser similar al de los pacientes que no habían recibido ni un IBP ni un antagonista de los receptores H2 de histamina (HR 1,1; IC95: 0,9-1,4) [4].

En el otro estudio, el equipo seleccionó a pacientes que se habían sometido a una resección endoscópica de un cáncer gástrico hasta dos años antes de recibir tratamiento para la *H. pylori*. Se excluyó a los pacientes en tratamiento a largo plazo con dosis altas de IBP (que superaran 90 veces el DDD) antes del tratamiento para la *H. pylori*. Se comparó a los pacientes a quienes se había prescrito un IBP en dosis acumuladas que superaran hasta 180 veces la DDD (1.836 pacientes) con quienes habían recibido una dosis más baja de un IBP o ningún IBP (12.218 pacientes). La mediana de la duración del seguimiento fue de siete años.

Se diagnosticó un nuevo cáncer gástrico más de un año después del tratamiento para la *H. pylori* en 1.317 pacientes (aproximadamente un 72%) que se expusieron a dosis altas de un IBP, versus 2.036 pacientes (aproximadamente un 17%) de los expuestos a dosis bajas o que no se expusieron. Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión, hubo una asociación estadísticamente significativa entre el uso de un IBP y un aumento del riesgo de recurrencia del cáncer gástrico, sin

importar la dosis del IBP, en comparación con los controles, con un riesgo aproximadamente cinco veces mayor tras un año de exposición a un IBP (HR 5,5; IC95: 5,1-5,9). El riesgo fue incluso mayor tras dos años (HR 8; IC95: 7,1-8,9) y tras cinco años (HR 12,6; IC95: 9,3-17,1). La mediana del intervalo hasta la recurrencia del cáncer gástrico fue de 2,5 años [5].

Resultados no concluyentes en tres metaanálisis de estudios epidemiológicos que incluyeron a millones de pacientes. En 2023, tres metaanálisis incluyeron, cada uno, de 10 a 20 estudios de cohorte y de casos y controles, la mayoría de los cuales se habían publicado entre 2017 y 2022; algunos se incluyeron en más de uno de estos metaanálisis. Algunos estudios habían incluido a pacientes con un riesgo concreto de padecer cáncer gástrico debido a la infección por *H. pylori*. En general, los estudios incluyeron a varios millones de pacientes, pero su calidad metodológica fue variable [6-8].

Dos de estos metaanálisis sugirieron que el riesgo de cáncer gástrico era aproximadamente dos veces mayor en los pacientes que tomaban un IBP en comparación con quienes no los tomaban o con quienes tomaban un antagonista de los receptores H2 de histamina (diferencia estadísticamente significativa) [6,8].

Uno de estos metaanálisis incluyó seis estudios de cohorte y mostró un aumento del riesgo de cáncer gástrico de magnitud similar en el subgrupo de pacientes que habían recibido tratamiento para *H. pylori* (razón de probabilidades [OR] 2,3; IC95: 1,6-3,3) [6].

En la práctica, limitar la duración del tratamiento con un IBP. En 2025, los nuevos datos muestran que es probable que el uso de IBP aumente el riesgo de cáncer gástrico, pero surgen de estudios que no son sólidos, debido a las dificultades para tomar en cuenta todas las fuentes posibles de sesgo. Este riesgo es mucho más probable debido a que un estudio de cohorte mostró un vínculo con la duración de la exposición.

En pacientes con antecedentes de cáncer gástrico, se observó un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento a largo plazo. Estos resultados fortalecen la justificación para evitar el tratamiento a largo plazo con IBP.

En 2025, sigue siendo apropiado ayudar a los pacientes a limitar la duración del tratamiento con IBP y a encontrar soluciones alternativas para evitar la exposición prolongada a dichos fármacos. Sobre todo, se debe explicar a los pacientes que, dado que es difícil interrumpir el tratamiento con IBP, solo se debería comenzar si han fracasado otras soluciones, como los antiácidos y los cambios en la dieta y el estilo de vida.

Revisión de la literatura hasta el 23 de enero de 2025

1. Prescrire Rédaction "Reflux gastro-œsophagien chez un adulte" Premiers Choix Prescrire, updated June 2022: 5 pages.
2. Prescrire Rédaction "Ulcère gastrique ou duodénal" Premiers Choix Prescrire, updated September 2022: 8 pages.
3. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: increased mortality" *Prescrire Int* 2019; **28** (200): 13-15.
4. Kim JW et al. "Risk of gastric cancer among long-term proton pump inhibitor users: a population-based cohort study" *Eur J Clin Pharmacol* 2023; **79** (12): 1699-1708 + supplementary tables: 17 pages.

5. Gong EJ et al. "Proton pump inhibitor use and the risk of metachronous gastric cancer after H. pylori eradication in patients who underwent endoscopic resection for gastric neoplasms: A population-based cohort study" *Aliment Pharmacol Ther* 2023; **58** (7): 668-677 + supplementary tables: 9 pages.
6. Gao H et al. "Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer" *Medicine* 2022; **101** (49): online: 10 pages.
7. Piovani D et al. "Meta-analysis: Use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression" *Aliment Pharmacol Ther* 2023; **57**: 653-665 + appendix figures: 11 pages.
8. Tran TH et al. "Proton pump inhibitors and risk of gastrointestinal cancer: A meta-analysis of cohort studies" *Oncol Lett* 2023; **27** (1): 28, 14 pages.

Inhibidores de la histona deacetilasa. Perfil de las reacciones adversas a los inhibidores de la histona deacetilasa

(*Adverse drug reaction profiles of histone deacetylase inhibitors*)

R. Begum, J.L Parsons, A.M. Jones

Sci Rep 15, 35880 (2025)

<https://doi.org/10.1038/s41598-025-19717-w>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (4)

Tags: inhibidores de la histona deacetilasa, perfil de seguridad de vorinostat, belinostat, panobinostat, pracinostat, entinostat, romidepsin, bupexamac, fenilbutirato de sodio.

Resumen

Los inhibidores de histona deacetilasa (HDACI) son una clase de medicamentos que se utilizan para tratar algunos tipos de cáncer y enfermedades raras. La seguridad y tolerabilidad de los HDACI ha sido motivo constante de preocupación.

El objetivo de este estudio fue analizar los patrones mundiales de reacciones adversas asociadas con ocho de estos fármacos: vorinostat, belinostat, panobinostat, pracinostat, entinostat, romidepsin, bupexamac y fenilbutirato de sodio. Los investigadores también evaluaron si las propiedades químicas y farmacológicas de cada medicamento podían explicar diferencias en su perfil de seguridad, y cómo esta información podría ayudar a su uso clínico más seguro.

Para ello, se recopilieron más de 12.700 reportes de reacciones adversas registrados entre 1976 y 2024 en la base de datos global de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (VigiAccess), junto con datos de farmacología y estructura química obtenidos de bases internacionales (ChEMBL, PubChem, DrugBank y documentos de la FDA).

En total, se reportaron 12.779 reacciones adversas a los productos seleccionados; 15 de las 27 categorías de órganos o sistemas afectados mostraron diferencias estadísticamente

significativas en la frecuencia de reacciones adversas ($p < 0,05$). El fármaco vorinostat concentró la mayor cantidad de reportes (4.225 casos), probablemente porque es el más utilizado clínicamente y presenta más interacciones no deseadas con otras proteínas del organismo ($n=9$).

En particular, se observó un número mayor de reacciones cardíacas (146 casos, $p < 0,05$), posiblemente debido a su efecto sobre un canal iónico del corazón (hERG), cuyo bloqueo puede alterar el ritmo cardíaco. También se notificaron problemas musculoesqueléticos (58 casos, $p < 0,05$), probablemente vinculados a la inhibición de una enzima específica (HDAC4).

En el caso de panobinostat, se reportaron con frecuencia trastornos gastrointestinales (488 casos, $p < 0,05$), posiblemente relacionados con la inhibición de la enzima HDAC3. La ausencia de inhibición de HDAC9 fue exclusiva de entinostat y puede explicar su reacción beneficiosa en la depresión ($n = 0$ casos). Además, se observó que la trombocitopenia (disminución de plaquetas), frecuente con el consumo de vorinostat, panobinostat y romidepsin, podría estar asociada con la inhibición simultánea de las enzimas HDAC1 y HDAC2, así como con su mayor distribución en los tejidos.

En general, los resultados evidencian que, aunque los HDACI comparten el mecanismo de acción, sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas específicas determinan perfiles de seguridad diferenciados.

Inhibidores de la ECA: en ocasiones, formas graves de psoriasis

(*ACE inhibitors: sometimes severe forms of psoriasis*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 221

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (4)

Tags: psoriasis e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, efectos adversos de iECA, psoriasis pustulosa o eritrodérmica, psoriasis en placas, lisinopril, ramipril, perindopril, enalapril

- En la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, se identificaron 467 reportes de psoriasis con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) hasta finales de marzo de 2023; aproximadamente un 8% fueron formas graves. Todos los inhibidores de la ECA estuvieron implicados. En dos tercios de los casos documentados, el desenlace fue favorable tras la interrupción del inhibidor de la ECA.

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica caracterizada por lesiones eritematosas como escamas que a veces provocan prurito. Afecta principalmente a adultos (prevalencia de hasta un 10%) y con menos frecuencia a niños (prevalencia de aproximadamente un 1%) [1, 2].

En 2024, usando la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, un centro regional de farmacovigilancia francés (CRPV) publicó un análisis de reportes de psoriasis atribuida a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

(ECA) [3]. A finales de marzo de 2023, esta base de datos contenía 467 reportes de ese tipo, de los cuales 39 involucraban a las formas graves (psoriasis pustulosa o eritrodermica). La psoriasis en placas fue la forma más frecuente (85% de los casos). Los pacientes afectados tenían un promedio de edad de 60 años.

Todos los inhibidores de la ECA estuvieron implicados, incluyendo al *lisinopril* (132 casos), al *ramipril* (114 casos), al *perindopril* (67 casos) y al *enalapril* (63 casos). La mediana del intervalo desde la primera dosis de un inhibidor de la ECA hasta la aparición de la psoriasis (que se conoció en 282 casos) fue de aproximadamente 60 días. Cuando se documentó el desenlace tras la interrupción del inhibidor de la ECA, las lesiones psoriásicas se habían aclarado o habían mejorado notablemente en el 61% de los casos. La psoriasis reapareció en dos pacientes tras reanudar el *lisinopril* [3].

Se han sugerido muchos factores que pueden participar en la aparición o la exacerbación de la psoriasis, incluyendo los inmunitarios, genéticos, infecciosos, ambientales y psicológicos [1, 2].

La psoriasis o la exacerbación de la psoriasis se mencionan en los resúmenes franceses de las características del producto (RCP) de los que contienen a los inhibidores de la ECA *benazepril*, *lisinopril*, *perindopril*, *quinapril*, *ramipril*, *trandolapril* y *zofenopril* [4].

Además de los inhibidores de la ECA, muchos otros medicamentos conllevan un riesgo de psoriasis, en particular los

betabloqueadores, los bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA), el *litio* y los antipalúdicos (*cloroquina*, *hidroxicloroquina* y *quinidina*) [2, 3]. Cuando se usan estos medicamentos simultáneamente, aumentan el riesgo de aparición o de exacerbación de la psoriasis.

En la práctica, si un paciente tratado con un inhibidor de la ECA presenta psoriasis o padece una psoriasis que empeora tras el inicio del inhibidor de la ECA, es beneficioso considerar la posible participación del medicamento. En la mayoría de los casos, al interrumpir el medicamento responsable, la psoriasis remitirá. En tales casos, es recomendable no reemplazar el inhibidor de la ECA con un BRA, ya que los BRA conllevan el mismo riesgo.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Rédaction "Patients atteints de psoriasis" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
2. Prescrire Rédaction "Psoriasis médicamenteux en bref" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
3. Azzouz B et al. "Psoriasis after exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors: Clinical features of a signal from the WHO pharmacovigilance database" *J Am Acad Dermatol* 2024; online: 3 pages.
4. ANSM "RCP-Bénazépril EG" 16 May 2024 + "RCP-Captopril Viatris" 25 October 2024 + "RCP-Fosinopril Biogaran" 5 October 2023 + "RCP-Lisinopril Zentiva" 7 August 2023 + "RCP-Périndopril Biogaran" 8 October 2021 + "RCP-Quinapril Biogaran" 1 August 2022 + "RCP-Ramipril Arrow" 21 August 2023 + "RCP-Renitec" 2 July 2024 + "RCP-Trandolapril Biogaran" 2 September 2019 + "RCP-Zofénopril Viatris" 16 September 2022.

Inhibidores de los puntos de control inmunitario PD-1 o PD-L1: colangitis

(PD-1 or PD-L1 immune checkpoint inhibitors: colangitis)

Prescrire International 2025; 34 (273): 219

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (4)

Tags: *atezolizumab*, *cemiplimab*, *durvalumab*, *nivolumab*, *pembrolizumab*, combinación de *nivolumab* con *ipilimumab*, colangitis atribuida a inhibidores de PD-1 o PD-L1, muertes por lesión hepática, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de útero, astrocitoma

- La colangitis es un trastorno de las vías biliares que suele ser de origen infeccioso o autoinmune, y puede ser grave. En ocasiones, es un efecto adverso de un medicamento.
- En 2024, un equipo francés publicó un análisis de 48 reportes de colangitis atribuida a un inhibidor de los puntos de control inmunitario PD-1 o PD-L1, registrados en la base de datos nacional de farmacovigilancia. Murieron cuatro pacientes, dos de ellos debido a lesión hepática.
- Para beneficiar a los pacientes, entre las diferentes causas posibles de colangitis siempre se debe considerar el papel de un medicamento, ya que el trastorno puede remitir tras la interrupción del medicamento responsable y reaparecer si se lo reanuda. Es útil notificar todos los casos de colangitis a un centro de farmacovigilancia, para avanzar el conocimiento médico y mejorar así la atención al paciente.

En 2024 se publicó un análisis de los reportes de colangitis atribuida a un inhibidor de PD-1 o PD-L1 (medicamentos inmunoestimulantes utilizados para tratar ciertos cánceres), identificados en la base de datos de farmacovigilancia de Francia [1]. Este análisis excluyó los casos de colangitis de origen infeccioso o los relacionados con una enfermedad autoinmune preexistente. A continuación, presentamos las principales conclusiones.

Varias docenas de casos de colangitis atribuida a un inhibidor de los puntos de control inmunitario. Se analizaron detalladamente 48 casos (24 hombres y 24 mujeres). El inhibidor de PD-1 o PD-L1 se prescribió para cáncer de pulmón (29 pacientes), melanoma (13 pacientes), cáncer de cabeza y cuello (2 pacientes), cáncer renal (2 pacientes), cáncer de útero (1 paciente) o astrocitoma (1 paciente). Los medicamentos implicados fueron los siguientes: *atezolizumab*, *cemiplimab*, *durvalumab*, *nivolumab*, *pembrolizumab* y una combinación de *nivolumab* con el inhibidor de CTLA-4 *ipilimumab*.

La mediana del plazo transcurrido hasta la aparición de la colangitis fue de 5,7 meses (con un rango de aproximadamente 3 meses a 29 meses). En 31 pacientes asintomáticos, la colangitis fue un descubrimiento fortuito. En los otros 17 pacientes, los

síntomas descritos fueron dolor abdominal (siete casos), astenia (cuatro casos), ictericia (cuatro casos) y fiebre (dos casos). Siete pacientes presentaron un nivel de bilirrubina sérica mayor a 50 micromol/l.

La dilatación de las vías biliares estuvo presente en 19 pacientes y aumentó con el número de infusiones y la duración del tratamiento inmunoestimulante. La afectación de las vías biliares era extrahepática (12 casos), intrahepática (6 casos) o tanto intra- como extrahepática (14 casos). Casi la mitad de los pacientes padecían otros trastornos autoinmunes, con frecuencia enteropatía inflamatoria. Seis pacientes reanudaron el inhibidor de los puntos de control inmunitario (tras la resolución de la colangitis), de los cuales tres volvieron a padecer síntomas de colangitis. Murieron cuatro pacientes, dos de ellos por lesión hepática [1].

Un “análisis de desproporcionalidad” mostró una proporción 18 veces mayor de reportes de colangitis tras el consumo de inhibidores de PD-1 o PD-L1 que, tras recibir todos los demás medicamentos en la base de datos de farmacovigilancia francesa, y una proporción 7 veces mayor de reportes de colangitis que con otros antineoplásicos (diferencias estadísticamente significativas) [1].

Colangitis: ¿puede ser medicamentosa? La colangitis es un trastorno de las vías biliares que suele ser de origen infeccioso (infección bacteriana corriente atrás de una obstrucción como un cálculo, un tumor o una compresión externa) o de origen autoinmune (colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria) [2,3]. Se presenta principalmente con fiebre, ictericia y dolor abdominal debido a la colestasis que se produce atrás de la obstrucción biliar. Las complicaciones de la colangitis bacteriana incluyen absceso hepático, septicemia, falla multiorgánica y shock [2].

En la aparición de la colangitis también se han implicado otros fármacos, entre ellos: el psicotrópico *ketamina*, un antagonista de los receptores de glutamato NMDA; el inmunosupresor *tacrolimus*; la combinación antirretroviral de *lopinavir* + *ritonavir*; el fármaco antiviral *ribavirina*; y algunos antineoplásicos [4-6].

En la práctica, la lesión hepática es un efecto adverso frecuente de los inhibidores de PD-1 o PD-L1 [1,7]. Estos medicamentos también conllevan un riesgo de efectos adversos autoinmunes que afectan muchos órganos, incluyendo las vías biliares. Como norma general, lo mejor para los pacientes es considerar siempre, entre las diversas causas posibles de colangitis, el papel de un medicamento, ya que el trastorno puede remitir tras la interrupción del medicamento responsable. También es útil notificar todos los casos a un centro de farmacovigilancia, con el fin de avanzar el conocimiento médico y mejorar la calidad de la atención al paciente.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Meunier L et al. “Cholangitis induced by immune checkpoint inhibitors: Analysis of pharmacovigilance data” *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; **22**: 1542-1545.
2. Afdhal NH et al. “Acute cholangitis: Clinical manifestations, diagnosis, and management” UpToDate. www.uptodate.com accessed 19 September 2024: 29 pages.
3. Kowdley KV et al. “Primary sclerosing cholangitis in adults: Clinical manifestations and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 September 2024: 30 pages.
4. “Cholangitis”. In: “Martindale’s ADR Checker” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 27 September 2024: 45 pages.
5. ANSM “RCP-Ketamine Renaudin” 12 July 2024 + “RCP-Ribavirine Viatris” 17 June 2022.
6. European Commission “SmPC-Kaletra” 23 May 2018 + “SmPC-Tacrolimus EG” 19 October 2021.
7. Prescrire Rédaction “Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Riesgos y omisiones frente al uso de antidepresivos durante el embarazo

Salud y Fármacos
Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, ISRS, Celexa, citalopram, Prozac, fluoxetina, arborización neuronal, neurodesarrollo, antidepresivos durante el embarazo

La crítica del artículo: “Las organizaciones médicas ignoran los daños asociados al uso de antidepresivos durante el embarazo: una conversación con Adam Urato y Joanna Moncrieff”, aborda los riesgos asociados al uso de antidepresivos durante el embarazo y la falta de respuesta de las organizaciones médicas a la evidencia científica emergente.

El pasado mes de julio, la FDA convocó a un panel de expertos para evaluar la necesidad de incluir advertencias sobre el uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en mujeres embarazadas. Entre los panelistas, el Dr Adam Urato, jefe de Medicina Materno-Fetal en el Metro West Medical Center de Framingham, Massachusetts, y la Dra. Joanna Moncrieff, médica psiquiatra e investigadora en el Reino Unido y cofundadora de la Red de Psiquiatría Crítica, destacaron los riesgos potenciales de los ISRS para el desarrollo fetal, para la

salud del recién nacido y para el desarrollo a largo plazo de niños expuestos a ISRS en el útero.

El panel revisó estudios que demuestran que los ISRS atraviesan la placenta y pueden alterar la química cerebral del feto, impactando procesos críticos del neurodesarrollo, como la arborización neuronal normal, la conectividad cerebral y la regulación de neurotransmisores como la serotonina.

En condiciones normales, las neuronas deben arborizar, es decir, extender prolongaciones llamadas neuritas que les permiten comunicarse entre sí, explicó el Dr Urato. El Dr Urato también mencionó el estudio realizado con *citalopram* (Celexa), que mostró que, al exponer las neuronas a dosis crecientes de este antidepresivo, su crecimiento se reduce: las prolongaciones que deberían formar una red compleja se vuelven más cortas y escasas, lo que indica atrofia y un desarrollo neuronal limitado.

Los estudios en animales y humanos muestran que la exposición prenatal a ISRS se puede asociar con alteraciones en el comportamiento, mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico, problemas de lenguaje, ansiedad, depresión y, potencialmente, disfunciones sexuales y emocionales en etapas posteriores. Además, los recién nacidos expuestos a ISRS presentan con frecuencia el denominado síndrome de adaptación neonatal o de abstinencia, con síntomas de agitación, problemas de alimentación y un mayor riesgo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

A pesar de estas evidencias, asociaciones médicas como la American Psychiatric Association (APA) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) cuestionaron las conclusiones del panel, exaltando los riesgos de la depresión materna no tratada y minimizando los efectos de los fármacos, incluso sugiriendo que los ISRS previenen complicaciones como parto prematuro, preeclampsia o bajo peso al nacer, afirmaciones que carecen de respaldo científico directo.

Urato y Moncrieff criticaron estas posturas y señalaron que dichas organizaciones priorizan la defensa del uso de fármacos y los intereses de la industria por encima de ofrecer información objetiva al público y proteger el desarrollo fetal. Los expertos subrayan la importancia del consentimiento informado, recomendando que las mujeres en edad fértil reciban orientación sobre los posibles riesgos antes de iniciar un tratamiento con antidepresivos.

Se destacó la necesidad de explorar alternativas no farmacológicas para tratar la depresión durante el embarazo, dado que la evidencia señala que la eficacia de los ISRS, incluso

en adultos, es limitada y, es desconocida en las mujeres embarazadas, porque no se han hecho ensayos controlados.

Finalmente, este diálogo expone un conflicto ético y científico: la industria y las sociedades académicas profesionales, lejos de actuar como mediadores imparciales, pueden actuar como difusores de intereses comerciales, mientras que los riesgos de exposición fetal y neonatal a estos medicamentos se mantienen subestimados o silenciados.

Urato y Moncrieff enfatizan la necesidad de la transparencia científica y de la comunicación honesta sobre los efectos de los antidepresivos, especialmente en el contexto del embarazo, para salvaguardar la salud de las futuras madres y sus hijos, respetando el derecho a tomar decisiones con información completa y veraz.

Nota de SyF: Puede ampliar acá información sobre la hipótesis de la serotonina según Moncrieff en su libro *“Chemically Imbalanced”* y sobre la influencia del marketing de los ISRS en la práctica médica:

https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago202505/61_in/
https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago202504/41_co/

Fuente Original:

Whitaker, R. Medical Organizations Turn Blind Eye to Harms of Maternal Antidepressant Use: A Conversation with Adam Urato and Joanna Moncrieff. MAD in America, 8 de octubre de 2025.
<https://www.madinamerica.com/2025/10/medical-organizations-turn-blind-eye-to-harms-maternal-antidepressant-use/>

Lupus eritematoso inducido por fármacos (LEIF): una revisión exhaustiva de la literatura científica

(*Lúpus eritematoso induzido por fármacos (DILE): uma revisão abrangente da literatura científica*)

P. G. M. R Silvestres, L. D. Marchesi, L. E. S. Rodrigues, L. S. N Saba, Y. P. de Souza, et al.

Revista Delos, 2025;18(71), e6550

<https://ojs.revistadelos.com/ojs/index.php/delos/article/view/6550>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)*

Tags: Lupus eritematoso inducido por fármacos, inmunobiológicos, anticonvulsivos, antibióticos, inhibidores del TNF- α , lupus cutáneo subagudo, anticuerpos anti-Ro/SSA, miocarditis y nefritis lúpica.

Resumen

Contexto: El Lupus Eritematoso Inducido por Fármacos (DILE, por sus siglas en inglés *Drug-induced lupus erythematosus*), es una enfermedad autoinmune poco frecuente, similar al lupus eritematoso sistémico idiopático, desencadenada por el uso de ciertos medicamentos. Si bien es potencialmente reversible, el DILE presenta manifestaciones clínicas variadas y puede cursar con complicaciones graves, lo que exige un diagnóstico precoz y un abordaje adecuado.

Objetivo: Revisar y sintetizar la evidencia científica reciente sobre el lupus eritematoso inducido por fármacos, centrándonos en los principales agentes causales, mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos y estrategias terapéuticas.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa de la literatura en las bases de datos PubMed, SciELO, Google Scholar, el Portal de

CAPES Portal y Open Evidence, utilizando los descriptores «inducido por fármacos y lupus»; se filtraron las publicaciones del periodo 2020 a 2025. Se seleccionaron 21 artículos que cumplieron los criterios de inclusión.

Resultados: Varias clases de fármacos se asociaron con el DILE, en particular los inmunobiológicos, los anticonvulsivos, los antibióticos y los inhibidores del TNF- α . La presentación clínica más frecuente fue el lupus cutáneo subagudo, con una alta frecuencia de anticuerpos anti-Ro/SSA. Se observó una amplia variabilidad serológica y temporal, y en los casos más graves se describieron manifestaciones como miocarditis y nefritis lúpica. La suspensión del fármaco condujo a la remisión clínica en la mayoría de los casos, aunque algunos requirieron tratamiento inmunosupresor.

Conclusiones: El Lupus Eritematoso inducido por fármacos representa un desafío diagnóstico y terapéutico creciente en la práctica clínica, especialmente debido al mayor uso de las inmunoterapias modernas. El reconocimiento precoz y la suspensión del agente farmacológico desencadenante son

esenciales para la recuperación del paciente. Se necesitan más estudios para estandarizar el diagnóstico e identificar los factores de riesgo.

Pregabalina, gabapentina: fracturas de cadera (*Pregabalin, gabapentin: hip fractures*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 191

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (4)

Tags: Pregabalina y fracturas de cadera, gabapentina y riesgo de fracturas, precaución con pregabalina y gabapentina en adultos mayores, pregabalina y gabapentina en pacientes con insuficiencia renal

Un estudio que usó bases de datos de seguros y servicios médicos australianos investigó el riesgo de fractura de cadera en pacientes que tomaban un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA): *pregabalina* o *gabapentina* [1].

Se estableció una cohorte de 28.293 pacientes de 50 años o mayores que habían sido hospitalizados por una fractura de cadera en el estado de Victoria entre 2013 y 2018. De estos pacientes, 2.946 se habían expuesto a uno de estos dos medicamentos, por lo general a la *pregabalina*. Aproximadamente un 60% de estos pacientes expuestos tenían 80 años o más, y el 71% eran mujeres. Cada paciente actuó como su propio control, para comparar la exposición a *pregabalina* o *gabapentina* durante el período de 60 días previos a la fractura de la cadera con la exposición durante un período anterior [1].

Después de ajustar por la exposición a otros psicotrópicos que conllevan un riesgo de caídas (antidepresivos, neurolépticos, benzodiacepinas y opioides), la exposición a *pregabalina* o *gabapentina* pareció ser mayor en el período de 60 días que precedió inmediatamente a la fractura de cadera que en el período anterior, con un cociente de probabilidades (OR) de

fractura de cadera hasta 60 días después de dispensar el gabapentinoide de 1,30 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,07-1,57). Este aumento del riesgo se observó en todos los grupos etarios, pero la edad avanzada y la insuficiencia renal parecieron ser factores de riesgo adicionales [1].

Dado que la *pregabalina* y la *gabapentina* se eliminan inalteradas mediante los riñones, se puede prever la acumulación en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos adversos de la *pregabalina* y la *gabapentina* sobre el sistema nervioso central, principalmente mareos, somnolencia, trastornos de la marcha y del equilibrio, son factores de riesgo para padecer caídas y fracturas [2].

En la práctica, estos datos exigen que se ejerza mucha precaución cuando se considera prescribir *pregabalina* o *gabapentina* a adultos mayores, sobre todo si tienen insuficiencia renal o si hay riesgo de deshidratación, por ejemplo, durante una ola de calor. Es beneficioso advertir a los pacientes y a su entorno sobre el riesgo de efectos adversos neurológicos que alteran el equilibrio y aumentan el riesgo de caídas, que pueden tener consecuencias nocivas y en ocasiones graves.

Referencias

2. Leung MTY et al. "Gabapentinoids and risk of hip fracture" *JAMA Network Open* 2024 + Suppl.: 25 pages.
3. Prescrire Rédaction "Gabapentine et prégabaline" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

Semaglutida. Dientes Ozempic, el nuevo efecto adverso asociado a los agonistas GLP-1

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: semaglutida, tirzepatida, dientes Ozempic, efecto adverso dental de Ozempic, agonistas GLP-1

Los agonistas GLP-1 originalmente indicados para tratar la diabetes tipo 2, se han popularizado para la pérdida de peso.

El término "*dientes Ozempic*" se refiere con mayor frecuencia a los efectos secundarios dentales que algunas personas experimentan al consumir agonistas del GLP-1 (Ozempic, Wegovy y Mounjaro). Sin embargo, el fenómeno "*dientes Ozempic*", engloba un conjunto de alteraciones orales y dentales que incluyen la sequedad bucal, la mayor sensibilidad dental, la erosión del esmalte, la retracción gingival y el mayor riesgo de caries o de enfermedad periodontal.

En los últimos meses, tanto pacientes como profesionales en odontología han alertado sobre estos efectos adversos emergentes asociados al uso de agonistas del receptor GLP-1 como *semaglutida* y *tirzepatida*.

Según expertos del gremio odontológico, estos efectos podrían relacionarse con la disminución de la secreción salival inducida por el fármaco y concomitante con la menor ingesta de líquidos, ya que la *semaglutida* reduce la sensación de sed. Además, algunos pacientes presentan náuseas, reflujo y/o vómitos, que agravan el daño al esmalte dental.

Aunque la mayoría de los usuarios tolera estos medicamentos, una proporción menor desarrolla síntomas orales significativos que pueden no revertirse tras suspender el tratamiento.

Los odontólogos recomiendan que todo paciente en tratamiento con agonistas GLP-1 informe a su dentista para implementar medidas preventivas y de seguimiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento.

Entre las estrategias simples para mitigar estos efectos se incluyen mantener una adecuada hidratación y estimular la producción de saliva.

Este nuevo reporte pone de relieve la importancia de la vigilancia odontológica como parte de la farmacovigilancia de los medicamentos que cada vez se utilizan más para tratar la diabetes y para bajar de peso, muchas veces sin la debida prescripción y monitoreo por parte de profesionales de la salud.

Fuente Original:

Martichoux, A. Ozempic teeth: Dentists warn of new GLP-1 side effect. The Hill, 23 de Agosto de 2025.

<https://thehill.com/policy/healthcare/5467385-ozempic-teeth-new-side-effect-weightloss-drugs/>

Tratamiento Antituberculoso. Las reacciones adversas a medicamentos, en particular las alteraciones hepáticas, conducen a la interrupción del tratamiento antituberculoso: Estudio de cohorte retrospectivo

(Adverse drug reactions, particularly liver disorders, drive interruptions in anti-tuberculosis treatment: A retrospective cohort study)

E. Dixon, E. Biraua, E. Brencsens, V. Pasuks, V. Riekstina, A. Sperberga, M. Muckian, J. Dear, et al.

Br J Clin Pharmacol. 1–10, 11 de agosto de 2025

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bcp.70197> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: reacciones adversas a medicamentos, alteraciones hepáticas por fármacos, interrupción del tratamiento antituberculoso

Resumen

Objetivos: Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un factor clave en la interrupción u omisión de dosis del tratamiento antituberculoso (TB). Nuestro objetivo fue determinar la magnitud de las interrupciones relacionadas con las RAM, describir sus patrones y analizar qué tipos de RAM se asociaron con mayor frecuencia con la interrupción u omisión de dosis del tratamiento antituberculoso.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con adultos (≥ 18 años) que iniciaron el régimen antituberculoso estándar de seis meses para TB sensible a los medicamentos, en una clínica ambulatoria de Riga, Letonia, entre mayo de 2015 y septiembre de 2022, y que habían omitido al menos una dosis. Los datos se recopilaron de las historias clínicas y los registros de observación de la administración de la terapia. Las dosis perdidas se clasificaron como interrupción temprana o faltas esporádicas. Se emplearon análisis descriptivos y gráficos tipo “lasaña” (en capas), para visualizar los datos.

Resultados: 54 de los 174 pacientes incluidos (31%, CI: 24.2–37.9%) omitieron dosis debido a RAM. En total, de las 31.320 dosis previstas, se omitieron 4.217 (13.5%, CI: 13.1–13.9%); de las dosis perdidas, 880 (20.9%, CI: 19.6–22.1%) se omitieron por RAM. Dieciocho pacientes (10,3%) interrumpieron tempranamente el tratamiento, dos de los cuales fue a causa de una RAM.

Las dosis omitidas por RAM fueron menos frecuentes, pero cuando ocurrían, la interrupción del tratamiento tendía a ser más prolongada. Más de la mitad (479/849 o 56,4%) de las omisiones esporádicas no relacionadas con RAM duraron un día, mientras que la mayoría de las interrupciones asociadas a RAM duraron varios días, solo el 9,1% (7/77) duró un día. Los trastornos del hepatobiliares fueron el tipo de reacción adversa que con mayor frecuencia fue responsable de las interrupciones, con una duración mediana de suspensión de 15 días (IC: 13–22).

Conclusión Nuestro estudio subraya la importancia de las RAM como causa de omisión de dosis del tratamiento antituberculoso, en particular las relacionadas con trastornos hepatobiliares. Se requieren regímenes menos propensos a las RAM y que los sistemas de salud incluyan estructuras sólidas de apoyo para los pacientes a fin de minimizar la interrupción del tratamiento y reducir resultados desfavorables.

Otros temas relacionados con la Farmacovigilancia

Pain Flex puede ser perjudicial debido a ingredientes farmacológicos ocultos

(Pain Flex may be harmful due to hidden drug ingredients)

U.S. Food & Drug Administration

Comunicación de seguridad de medicamentos de la FDA, 22 de agosto de 2025

<https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/pain-flex-may-be-harmful-due-hidden-drug-ingredients>

Publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: Pain Flex, dexametasona y metocarbamol, lesiones musculares y problemas psiquiátricos, hiperglucemia, síntomas de abstinencia, supresión suprarrenal

La FDA recomienda a los consumidores que no compren ni usen Pain Flex, un producto promocionado para el dolor articular y vendido en varios sitios web incluyendo Amazon.com, y posiblemente algunas tiendas minoristas.

Los análisis de laboratorio de la FDA confirmaron que Pain Flex contiene dexametasona y metocarbamol, componentes que no figuran en la etiqueta del producto.

La dexametasona es un corticosteroide que se usa frecuentemente para tratar afecciones inflamatorias. El uso de corticosteroides puede afectar la capacidad de una persona para combatir infecciones, y puede resultar en niveles altos de azúcar en la sangre, lesiones musculares y problemas psiquiátricos. Cuando se toman corticosteroides durante un período prolongado

o en dosis altas, se puede suprimir la función de la glándula suprarrenal. La interrupción abrupta de corticosteroides puede causar síntomas de abstinencia. Además, la *dexametasona* no declarada puede causar efectos secundarios graves cuando se combina con otros medicamentos.

Los consumidores de Pain Flex deben consultar inmediatamente con su médico para suspender el uso de este producto de forma segura. Un profesional de la salud debe evaluar los riesgos de la abstinencia a los corticosteroides. Solo los profesionales de la salud autorizados pueden evaluar a los pacientes para determinar el riesgo o la existencia de supresión suprarrenal.

El *metocarbamol* es un relajante muscular que puede causar sedación, mareos e hipotensión. También puede afectar las capacidades mentales y físicas para realizar ciertas tareas, como conducir un vehículo u operar maquinaria.

Los profesionales de la salud y los consumidores deben notificar los eventos adversos o efectos secundarios relacionados con el uso de este producto al programa MedWatch de la FDA para reportar información de seguridad y eventos adversos.

Esta notificación tiene como objetivo informar al público sobre productos que podrían comercializarse como suplementos dietéticos o alimentos convencionales con componentes farmacológicos y químicos ocultos. Estos productos suelen promocionarse para mejorar la función sexual, bajar de peso, aliviar el dolor y aumentar la masa muscular, y a menudo se presentan como totalmente naturales. Los consumidores deben tener precaución antes de comprar estos productos.

La FDA no puede analizar ni identificar todos los productos comercializados como suplementos dietéticos que contienen ingredientes ocultos potencialmente dañinos.

La FDA elimina el programa REMS para Caprelsa (*vandetanib*)

FDA Removes Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Caprelsa (vandetanib)

U.S. Food & Drug Administration, 25 de septiembre de 2025

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-removes-risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems-caprelsa-vandetanib>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)*

Tags: programa REMS, Caprelsa, *vandetanib*, cáncer de tiroides, torsión de puntas, arritmias cardíacas

La FDA retiró hoy el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) aplicable a Caprelsa (*vandetanib*), medicamento indicado para el tratamiento del carcinoma medular de tiroides. La agencia concluyó que las restricciones especiales ya no son necesarias para garantizar que los beneficios del tratamiento superen sus riesgos. Caprelsa, fabricado por la Corporación Genzyme (actualmente Sanofi), se aprobó en 2011 para tratar a pacientes con carcinoma medular de tiroides metastásico o no susceptible de resección quirúrgica. En el momento de su aprobación, se implementó un programa REMS con el fin de asegurar una vigilancia adecuada del intervalo QT y del riesgo de arritmias ventriculares graves, incluyendo la Torsión de puntas (*Torsades de pointes*).

Tras más de una década de seguimiento post comercialización, las evaluaciones del programa no identificaron casos de torsión de puntas ni muertes súbitas inexplicadas en pacientes tratados

con Caprelsa en EE UU. Asimismo, los datos clínicos acumulados no evidenciaron patrones preocupantes de alteraciones del ritmo cardíaco. Según la FDA, los oncólogos cuentan actualmente con suficiente conocimiento sobre la vigilancia y el manejo del riesgo cardiovascular asociado al uso de *vandetanib*. Las prácticas clínicas estándar ya incorporan las medidas de seguridad necesarias, por lo que el mantenimiento de los requisitos formales del REMS resulta innecesario. El programa cumplió sus objetivos regulatorios, señaló la agencia

Caprelsa continuará disponible con la misma información sobre la prescripción vigente; sin embargo, los profesionales de la salud ya no requerirán certificación específica ni controles adicionales más allá de la práctica clínica habitual.

El REMS es un instrumento regulatorio que la FDA puede exigir para medicamentos que conllevan riesgos graves, con el propósito de asegurar que los beneficios terapéuticos superen sus potenciales riesgos. En el caso de Caprelsa, el programa incluía capacitación obligatoria para los prescriptores y un sistema de monitorización activa de pacientes.

La FDA incorpora la pérdida de eficacia como nuevo criterio de riesgo al actualizar la ficha técnica de los medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: guía sobre cambios obligatorios en etiquetado de seguridad, FDA refuerza vigilancia post comercialización

La FDA publicó el borrador de una nueva guía que define las obligaciones de los fabricantes de medicamentos y productos biológicos para actualizar la información de seguridad en el etiquetado/ficha técnica cuando se identifiquen riesgos graves tras la aprobación del producto.

Este documento sustituye la guía de 2013 e incorpora las facultades que la Ley SUPPORT (por sus siglas en inglés *Substance Use-Disorder Prevention that Promotes Opioid Recovery and Treatment for patients and communities*) de 2018 otorga a la agencia, fortaleciendo su capacidad para exigir que las empresas farmacéuticas incluyan o modifiquen las advertencias relacionadas con la seguridad post comercialización.

La guía abarca tanto medicamentos de prescripción aprobados bajo solicitudes NDA (*New Drug Application*) y ANDA (*Abbreviated New Drug Application*), como productos con solicitudes de licencias biológicas, incluso cuando no se encuentren actualmente en el mercado.

Entre los cambios más relevantes, la FDA amplía la definición de “experiencia adversa” para incluir los riesgos derivados de una reducción de la eficacia terapéutica, y precisa los procedimientos que seguirá cuando la nueva información de seguridad afecte a varios titulares de registro.

Además, el nuevo borrador de Guía establece el proceso de revisión, de resolución de disputas y las medidas coercitivas en caso de incumplimiento de las actualizaciones de la seguridad en el etiquetado. La agencia aclara que la información puede

provenir de ensayos clínicos, reportes de eventos adversos, estudios posteriores a la aprobación o literatura científica revisada por pares, y que estos hallazgos podrían activar la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).

Los interesados podrán enviar comentarios sobre el borrador hasta el 18 de noviembre bajo el expediente FDA-2011-D-0164 en [regulations.gov](https://www.fda.gov/regulations).

Nota de SyF: Descargue aquí el documento borrador de la Guía: <https://www.fda.gov/media/188793/download>

Fuente Original:

Al-Faruque, F. Regulatory News, 18 de septiembre de 2025.

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/9/safety-labeling-fda-proposes-updated-guidance-on-p>

La FDA recomendará un seguimiento adicional y más temprano mediante resonancia magnética para los pacientes con enfermedad de Alzheimer que toman Leqembi (lecanemab) (*FDA to recommend additional, earlier MRI monitoring for patients with Alzheimer's disease taking Leqembi -lecanemab-*)

U.S. Food & Drug Administration

Comunicación de seguridad de medicamentos de la FDA, 28 de agosto de 2025

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommend-additional-earlier-mri-monitoring-patients-alzheimers-disease-taking-leqembi-lecanemab>

Publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Monitoreo de pacientes que reciben Leqembi, anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema (ARIA-E), Alzheimer y lecanemab

La monitorización temprana con resonancia magnética puede ayudar a identificar a los pacientes que experimentan inflamación cerebral o acumulación de líquido y a fundamentar la toma de decisiones sobre el tratamiento.

¿Qué problema de seguridad está anunciando la FDA?

La FDA recomienda realizar una Resonancia Magnética (RM) adicional y más temprana, antes de la tercera infusión, en pacientes con enfermedad de Alzheimer que reciben Leqembi (*lecanemab*). Esta monitorización temprana permite identificar a personas con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema (ARIA-E, *amyloid and edema beta-related imaging abnormalities*), que se caracteriza por inflamación o acumulación de líquido en el cerebro. Las ARIA-E suelen ser asintomáticas, aunque se pueden presentar eventos graves y potencialmente mortales, como convulsiones y estado epiléptico, e incluso se han registrado fallecimientos.

La comunidad de pacientes con Alzheimer conoce los eventos adversos relacionados con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema asociados a Leqembi, y la información actual para la prescripción recomienda realizar una resonancia magnética antes de las infusiones 5, 7 y 14. Sin embargo, tras un análisis exhaustivo de este problema de seguridad, la Agencia determinó que hacer una resonancia magnética de control adicional, antes de la tercera infusión, podría ayudar a identificar los eventos adversos relacionados con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema de forma más temprana.

Las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema pueden progresar tras su detección inicial mediante resonancia magnética. La identificación de pacientes con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema puede llevar a los profesionales sanitarios, a los pacientes y a sus familias a retrasar o interrumpir el tratamiento con Leqembi para tratar de mitigar estos eventos graves y, en algunos casos, mortales.

¿Qué está haciendo la FDA?

Exigimos que la información para la prescripción de Leqembi (*lecanemab*) incluya una resonancia magnética de control más temprana, entre la segunda y la tercera infusión. Esta modificación se incluirá en el esquema de seguimiento (sección 2.3) de la información para la prescripción. Mientras tanto, queremos informar al público sobre este tema.

¿Qué es Leqembi (*lecanemab*)?

Leqembi (*lecanemab*) es un anticuerpo dirigido contra la beta-amiloide que la FDA aprobó en 2023 para retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve. Leqembi se administra mediante infusión de anticuerpos que elimina la beta-amiloide del cerebro. La beta-amiloide es un fragmento proteico que desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer al formar depósitos en el cerebro llamados placas y alterar su funcionamiento.

Los síntomas de la demencia incluyen la pérdida de memoria, la dificultad para resolver problemas y la capacidad de pensar con claridad, lo que puede interferir con la vida diaria. La enfermedad de Alzheimer es el tipo más frecuente de demencia. Es una enfermedad progresiva e irreversible que suele afectar a personas mayores de 60 años. En 2020, había aproximadamente

6,9 millones de personas con enfermedad de Alzheimer en EE UU, y es la séptima causa principal de muerte entre los adultos estadounidenses.

¿Qué deben hacer los pacientes y sus cuidadores?

Los pacientes que hayan comenzado recientemente el tratamiento con Leqembi deben consultar con su profesional sanitario sobre la posibilidad de realizar una resonancia magnética para detectar anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema entre la segunda y la tercera infusión. Si experimentan síntomas de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema, como dolor de cabeza, confusión, mareo, cambios en la visión, náuseas, dificultad para caminar o convulsiones, deben contactar inmediatamente con su profesional sanitario o acudir al servicio de urgencias del hospital más cercano. Si no pueden contactar con su profesional sanitario, sus cuidadores deben hacerlo en su nombre.

¿Qué deben hacer los profesionales de la salud?

Los profesionales sanitarios deben conocer las nuevas recomendaciones y realizar resonancias magnéticas de control a los pacientes entre la segunda y la tercera infusión de Leqembi. Deben aconsejar a los pacientes (o a sus cuidadores) que se pongan en contacto con ellos de inmediato si experimentan síntomas de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema, como dolor de cabeza, confusión, mareo, alteraciones visuales, náuseas, afasia, debilidad o convulsiones. En tal caso, deberán solicitar resonancias magnéticas urgentes.

Si se diagnostica ARIA-E, los profesionales sanitarios deben hablar con los pacientes y sus cuidadores sobre la posible necesidad de retrasar o interrumpir el tratamiento con Leqembi. Consulte los criterios de suspensión de la dosis en la ficha técnica aprobada (USPI), sección 2.3, tabla 1. Las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema, con o sin síntomas, puede progresar tras su detección inicial mediante resonancia magnética.

¿Qué descubrió la FDA?

Durante la farmacovigilancia rutinaria, la FDA identificó seis muertes al inicio del tratamiento, lo que motivó un análisis exhaustivo de los desenlaces graves y fatales relacionados con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema antes de la quinta infusión de Leqembi.

En el análisis, la FDA identificó 101 casos de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema graves (lea la siguiente sección del resumen de datos). De estos casos notificados, dos (2%) ocurrieron entre la segunda y la tercera infusión, 22 (22%) entre la tercera y la cuarta, 41 (40%) entre la cuarta y la quinta, y 36 (36%) después de la quinta infusión.

En total, se registraron 24 casos graves de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema antes de la cuarta infusión. Todos los pacientes presentaron síntomas que motivaron la realización de una resonancia magnética no programada para su evaluación clínica.

Esta revisión de casos no incluyó a los pacientes asintomáticos con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema que no fueron identificados hasta un momento posterior, durante las resonancias magnéticas programadas, lo que podría subestimar la incidencia de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema al inicio del tratamiento.

Los pacientes con ARIA-E pueden presentar progresión de los síntomas o de las alteraciones en las pruebas de imagen tras la detección inicial mediante resonancia magnética. Por ello, es importante detectarlos precozmente, tanto mediante evaluación clínica como mediante resonancia magnética, para determinar en qué casos puede ser necesario retrasar o interrumpir el tratamiento.

Resumen de Datos

Durante la farmacovigilancia de rutina, la FDA identificó seis casos mortales de anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide y edema (ARIA-E) al inicio del tratamiento. Estos fallecimientos motivaron un análisis exhaustivo de los desenlaces graves y mortales de ARIA-E ocurridos antes de la quinta infusión de Leqembi (*lecanemab*). Este análisis incluyó datos de los informes del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS), bibliografía y la información solicitada al que presentó la solicitud de comercialización.

En el análisis exhaustivo, la FDA identificó 101 casos graves de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema en FAERS. De estos informes de casos, dos (2%) ocurrieron entre la segunda y la tercera infusión, 22 (22%) ocurrieron entre la tercera y la cuarta infusión, 41 (40%) ocurrieron entre la cuarta y la quinta infusión, y 36 (36%) ocurrieron después de la quinta infusión.

En total, se registraron 24 casos graves de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema antes de la cuarta infusión. Los 24 pacientes diagnosticados con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema antes de la cuarta infusión presentaron síntomas, lo que motivó la realización de una resonancia magnética (RM) no programada para hacer una evaluación clínica temprana.

Esta revisión de casos no incluye a los pacientes asintomáticos que podrían haber presentado anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide antes de la tercera infusión, pero que no fueron identificados hasta el momento en que se hizo una resonancia magnética programada, lo que podría subestimar la incidencia de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema en etapas más tempranas del tratamiento.

La FDA también completó una revisión de los seis casos mortales. De los seis fallecimientos identificados en la revisión original, solo uno fue inicialmente asintomático y se detectó en la primera resonancia magnética de control (es decir, antes de la quinta infusión). Los cinco restantes desarrollaron síntomas entre 0 y 8 días después de su última infusión, lo que motivó la realización de resonancias magnéticas urgentes.

Cuatro de estos casos desarrollaron síntomas después de la tercera infusión, y el último caso, después de la cuarta infusión. Los cuatro fallecimientos ocurridos poco después de la tercera infusión sugieren un proceso en desarrollo que probablemente ya estaba presente en el momento de la infusión, dada la gravedad de los síntomas y su aparición relativamente rápida tras la tercera infusión. La identificación temprana de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema podría permitir retrasar o interrumpir el tratamiento con Leqembi para mitigar potencialmente eventos graves y, en algunos casos, mortales.

¿Cuál es mi riesgo o el de mi ser querido?

Todos los medicamentos pueden tener efectos secundarios, incluso cuando se usan correctamente. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema debido a factores genéticos específicos u otras afecciones médicas subyacentes. Sin embargo, la respuesta a los medicamentos varía de una persona a otra. Por lo tanto, no podemos determinar la probabilidad exacta de que una persona experimente anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema u otros efectos secundarios al tomar Leqembi. Consulte con su médico si tiene preguntas o inquietudes sobre los riesgos de este medicamento.

¿Cómo puedo informar sobre los efectos adversos de Leqembi?

Para ayudar a la FDA a rastrear los problemas de seguridad con los medicamentos, instamos a los pacientes y a los profesionales de la salud a que informen sobre los efectos secundarios relacionados con Leqembi u otros medicamentos al programa [MedWatch de la FDA](#) utilizando la información del cuadro “.

Datos sobre Leqembi

- Leqembi (lecanemab) es un anticuerpo dirigido contra la proteína beta amiloide que la FDA aprobó en 2023 para retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Está indicado para pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve.
- Se trata de una infusión de anticuerpos que elimina la beta-amiloide del cerebro.

- La dosis recomendada es de 10 mg/kg, que debe diluirse y luego administrarse como infusión intravenosa durante aproximadamente una hora, una vez cada dos semanas.
- Las reacciones adversas más frecuentes incluyen reacciones relacionadas con la infusión, anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y hemorragia o anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema y dolor de cabeza.
- Leqembi puede provocar síntomas graves y potencialmente mortales de anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide con edema (ARIA-E) (es decir, hinchazón cerebral o acumulación de líquido).
- Las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema pueden manifestarse con dolor de cabeza, confusión, mareo, alteraciones visuales, náuseas, afasia, debilidad o convulsiones. Sin embargo, muchos pacientes no presentan síntomas.
- Para identificar a los pacientes que experimentan anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema, la FDA ahora recomienda realizar una resonancia magnética antes de la tercera, quinta, séptima y decimocuarta infusión. Los pacientes también deben obtener una resonancia magnética reciente (realizada dentro del año anterior al inicio del tratamiento) para establecer una línea de base.

Nota de Salud y Fármacos:

Hemos incluido esta notificación de la FDA porque puede contribuir a mejorar la seguridad del paciente que haya iniciado tratamiento con dicho producto. No porque consideremos que Leqembi aporte beneficios significativos para los pacientes con demencia.

Referencia:

1. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Enfermedad de Alzheimer y demencia. Consultado el 14 de julio de 2025. <https://www.cdc.gov/alzheimers-dementia/about/alzheimers.html>

La AEMPS advierte sobre los riesgos de manipular comprimidos o cápsulas

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Notas informativas, Categoría de medicamentos de uso humano, 30 de septiembre de 2025

<https://www.aemps.gob.es/informa-en/la-aemps-advierte-sobre-los-riesgos-de-manipular-comprimidos-o-capsulas/?lang=en>

- La manipulación de formas farmacéuticas orales sólidas puede alterar su estado, su eficacia terapéutica y ocasionar reacciones adversas, por lo que debe evitarse
- Esta manipulación puede tener un impacto especialmente relevante en formas farmacéuticas de liberación modificada, comprimidos sublinguales y medicamentos con estrecho margen terapéutico
- En situaciones clínicas y contextos asistenciales que dificultan el uso de estas formas farmacéuticas, la manipulación puede llevarse a cabo si no existen alternativas terapéuticas viables y

siempre siguiendo las recomendaciones establecidas para minimizar riesgos

- La Agencia establece una serie de recomendaciones para pacientes y usuarios que se encuentran en una de estas circunstancias

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) advierte de que la manipulación de formas farmacéuticas orales sólidas como comprimidos o pastillas puede influir negativamente en su eficacia terapéutica y ocasionar

reacciones adversas, tanto a los pacientes como a quienes manipulen los fármacos.

Además, esta manipulación puede tener un mayor impacto en las formas farmacéuticas de liberación modificada (por ejemplo, liberación retardada, como las gastrorresistentes o de liberación prolongada), los comprimidos sublinguales (ya que no se deben tragar) y los medicamentos de estrecho margen terapéutico. Por lo tanto, de manera general no se deben manipular los medicamentos.

La administración oral es, en muchas ocasiones, la vía preferida para la utilización de medicamentos por su facilidad de uso y buena aceptación por parte del paciente, pero existen determinadas situaciones clínicas y contextos asistenciales que dificultan el uso de estas formas farmacéuticas, como son los problemas de deglución (especialmente relevantes en pacientes geriátricos o institucionalizados), el uso de sondas enterales, la administración en niños o la necesidad de realizar ajustes de dosis.

Ante estas circunstancias, si no existen alternativas terapéuticas viables, puede surgir la necesidad de manera excepcional de manipular la forma farmacéutica para facilitar su administración, recurriendo a prácticas como partir, triturar, disolver comprimidos o abrir cápsulas, así como mezclarlos con espesantes y alimentos.

Por ello, es fundamental tener en cuenta que no todos los medicamentos pueden ser manipulados sin comprometer su eficacia o seguridad. Así, manipular un medicamento puede provocar:

- Falta de eficacia, por degradación del principio activo o por cambios en la liberación del principio activo y el lugar de absorción y, como consecuencia, cambios en la biodisponibilidad de este.

- Alteraciones organolépticas (cambios en sabor, color, etc.)
- Irritación o lesiones en la mucosa oral o gastrointestinal (especialmente esófago y estómago).
- Además, la persona que manipula el medicamento puede exponerse accidentalmente al mismo, lo que puede provocar, entre otros problemas, afectación dérmica, ocular o de las mucosas.

Recomendaciones de actuación para pacientes y

cuidadores Antes de manipular cualquier forma farmacéutica, en primer lugar, consulte la ficha técnica o prospecto del medicamento para comprobar si se aceptan métodos de administración alternativos como partir, triturar, dispersar los comprimidos o abrir las cápsulas, para facilitar su deglución. Puedes consultar el enlace del medicamento en cuestión en el [Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA](#).

- En caso de que no se contemple un método de administración adecuado para el paciente, la Agencia recomienda buscar formas farmacéuticas alternativas que permitan su administración sin necesidad de manipulación. Es el caso de, por ejemplo, las formas farmacéuticas orales líquidas (soluciones, suspensiones o gotas orales) o algunas formas sólidas, como las bucodispersables, sublinguales, masticables o dispersables.
- Si tampoco existieran formas farmacéuticas adecuadas, consulte con el profesional sanitario (o servicio de farmacia del centro sanitario u hospitalario) para determinar si la manipulación del medicamento es posible y cómo se debe realizar. Como alternativa, para algunos principios activos se contempla la formulación magistral de soluciones orales, especialmente para su uso en pediatría.

Seguridad para los consumidores del mercado de los suplementos dietarios

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (4)

Tags: suplementos dietarios, beneficios no comprobados de suplementos, información incompleta de productos dietarios, publicidad engañosa sobre composición de suplementos dietarios, farmacias certificadas

Según los CDC, los suplementos dietarios se han convertido en parte de la rutina alimentaria de millones de estadounidenses. Vitaminas, minerales, extractos herbales y proteínas se promocionan como aliados del bienestar, la energía y la longevidad. Sin embargo, pocos consumidores son conscientes de que, a diferencia de los medicamentos recetados, estos productos no pasan por un proceso de revisión previa por parte de la FDA antes de llegar a los estantes de los establecimientos comerciales y vitrinas digitales.

Esto significa que la seguridad, calidad y eficacia de la mayoría de los suplementos dietarios dependen exclusivamente de la responsabilidad de los fabricantes. La ley que estableció este marco, la *Dietary Supplement Health and Education Act*

(*DSHEA*) de 1994, transfirió al productor la obligación de garantizar que su producto sea seguro y esté correctamente etiquetado. En la práctica, esto permite que un nuevo suplemento pueda lanzarse al mercado sin que la FDA lo conozca ni lo apruebe previamente.

El mercado de los suplementos dietarios ha crecido de manera vertiginosa y hoy supera los cien mil productos disponibles en EE UU. Pese a su apariencia inofensiva, muchos de ellos se promocionan con beneficios no comprobados y presentan información incompleta o publicidad engañosa sobre su composición.

Diversas investigaciones han revelado que una fracción importante de estos productos contiene ingredientes no declarados o incluso sustancias prohibidas. Entre 2007 y 2016, la FDA identificó más de setecientos suplementos adulterados, principalmente en las categorías de pérdida de peso, mejora del desempeño sexual y aumento de la masa muscular. Sin embargo,

la agencia sólo puede intervenir cuando se demuestra que un producto es peligroso o ilegal, lo que deja a los consumidores expuestos a riesgos que no siempre perciben.

La diferencia entre los medicamentos y los suplementos explica buena parte de esta vulnerabilidad. Mientras los fármacos de prescripción deben demostrar su seguridad y eficacia mediante ensayos clínicos antes de recibir la autorización de comercialización, los suplementos se comercializan bajo el supuesto de ser inocuos, sin revisión previa. Algunas organizaciones independientes, como la *National Sanitation Foundation* o *ConsumerLab*, verifican la pureza y el contenido de ciertos productos, pero sus certificaciones no garantizan su efectividad y seguridad.

Esta falta de control alimenta falsas percepciones. El hecho de que un producto sea “natural” no implica que sea seguro. Muchos suplementos pueden causar efectos adversos o interactuar con medicamentos, por ejemplo, reduciendo la eficacia de anticonceptivos y antidepresivos o aumentando la probabilidad de hemorragias.

Además, algunos productos rotulados como naturales contienen principios activos de fármacos o estimulantes no declarados, que exponen al consumidor a riesgos que pueden ser graves según las comorbilidades individuales; por ejemplo, el consumo de “potenciadores de la función sexual” que suelen contener principios activos para tratar la disfunción eréctil en dosis desconocidas, puede ser muy peligroso.

En la práctica, una dieta equilibrada suele ser suficiente para cubrir las necesidades nutricionales. Solo ciertos grupos, como

personas con riesgo de osteoporosis, quienes siguen dietas veganas o mujeres en edad fértil que planean quedar embarazadas, pueden requerir suplementos específicos de vitamina D, calcio, hierro, vitamina B12 o ácido fólico, pero bajo orientación médica y supervisión de un farmacéutico.

Elegir con criterio implica revisar cuidadosamente las etiquetas, desconfiar de promesas milagrosas o afirmaciones exageradas, preferir marcas certificadas y comprar en sitios confiables, verificables o en farmacias reconocidas.

En un mercado tan vasto y poco regulado, la mejor protección sigue siendo el acompañamiento profesional, informarse bien leyendo cuidadosamente la etiqueta del producto, evitar mezclas que no indican la cantidad de cada ingrediente.

En conclusión, los suplementos pueden complementar la dieta en casos específicos, pero no sustituyen una alimentación saludable ni reemplazan tratamientos médicos. Su creciente popularidad ha superado la capacidad de los sistemas regulatorios para garantizar su seguridad. Por ello, la decisión de consumirlos debe tomarse informadamente y con acompañamiento profesional.

En general, la base de una vida saludable es la alimentación equilibrada, la actividad física regular y el manejo adecuado del estrés.

Fuente Original:

Gragnoli A. The Truth About Supplements: Safety, Oversight, and the FDA's Role. MedShadow, 11 de septiembre de 2025.

<https://medshadow.org/supplements-fda-oversight/>

Productos Inndreams, Inndetox e Innfocus: Alerta sanitaria INVIMA N.º 199-2025

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), 7 Julio de 2025

https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2025/JULIO/Alerta%20No%23199-2025%20-%20INNDREAMS%20-%20INNDETOX%20-%20INNFOCUS%20.pdf

Nombre del producto: INNDREAMS, INNDETOX e INNFOCUS

Principio Activo: NA

Fuente de la alerta: DENUNCIA

No. Identificación interno: MA2506-068



Descripción del caso

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), advierte a la ciudadanía sobre la comercialización ilegal

de los productos fraudulentos INNDREAMS, INNDETOX e INNFOCUS, los cuales son comercializados y promocionados como medicamentos para aumentar la energía, conciliar el sueño, entre otras propiedades.

Estos productos de la imagen de la referencia, no se encuentran amparados bajo ningún registro sanitario emitido por la autoridad competente. Por lo anterior, su comercialización en Colombia es ilegal. (Ver imagen).

Es pertinente indicar que los productos mencionados anteriormente no corresponden a ningún producto autorizado por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima.

Estos productos se publicitan como medicamentos e incluso como suplementos dietarios y fitoterapéuticos. Sin embargo, tras realizar las verificaciones internas, el Invima determina que no cumple con las especificaciones de etiqueta y publicidad establecidas en la normatividad vigente.

Es importante mencionar los riesgos para la salud, al usar estos productos fraudulentos: Elevación de la circulación sanguínea, palpitaciones altas, enfermedades cardíacas, nervios, ansiedad y

temblor. Problemas de insomnio, pesadillas y cansancio. Riesgo potencial de retención de líquidos, edema local o generalizado. Daños en órganos como el corazón, riñones, hígado.

De acuerdo con la normatividad sanitaria vigente, los productos fraudulentos no cuentan con un registro sanitario, por lo tanto, no ofrecen garantías de calidad, seguridad y eficacia, representando un riesgo para la salud de los consumidores. Adicionalmente, se desconoce su contenido real, trazabilidad, condiciones de almacenamiento y transporte.

El Invima ha emitido alertas y comunicados sobre los riesgos que tienen estos tipos de productos fraudulentos, indicando el peligro que representan para la salud de los consumidores. 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 si tienen número de registro sanitario el producto antes de utilizarlo, verificando su autenticidad a través del siguiente enlace link:

http://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_e_ncabcum.jsp 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 con los nombres INNREAMS, INNDETOX e INNFOCUS, los cuales no se encuentran amparados bajo ningún registro sanitario emitido por la autoridad competente (Ver imagen).
2. No compre medicamentos ni productos Fitoterapéuticos, ni 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 estos productos.
 - c) Si ha presentado algún evento adverso, asociado a su consumo, repórtelo de manera inmediata a través del siguiente enlace <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/co/medicamentos> o a través del correo electrónico 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 estos productos.

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 INNREAMS, INNDETOX e INNFOCUS, comercializados como medicamentos, suplementos dietarios y Fitoterapéuticos, se debe indicar la suspensión del consumo de estos e informar sobre los posibles riesgos para la salud que se pudieran presentar
2. Notifique al Invima sobre la adquisición de los productos mencionados con los datos suministrados por los pacientes sobre la dirección y medio de adquisición de los productos fraudulentos.

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 los productos previamente mencionados y notifique al Invima.

Enlaces a otros Boletines de Farmacovigilancia en español

Argentina. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos

https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_agosto_pdf.pdf

El Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, el Instituto Nacional de Medicamentos y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica publican con frecuencia mensual información relacionada con la seguridad de medicamentos en Argentina citando cada fármaco con código ATC.

La publicación de agosto es la última disponible a noviembre de 2025 y conta de Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias sobre *dexketoprofeno*, *isoniazida*, *levosimendán*, *metilfenidato*, *miconazol* y *ofatumumab* entre otros. En la sección de Novedades Nacionales abordan el *ocrelizumab* y en Novedades en Vacunas incluyen información relacionado contra la varicela.

Chile. Boletines de Farmacovigilancia Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED)

<https://ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2025/10/BoletinFV126V01-14102025A.pdf>

La 26ª edición del boletín del Centro Nacional de Farmacovigilancia chileno destaca la publicación de las estadísticas nacionales de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) correspondientes al año 2024, junto con un análisis de la evolución histórica de los reportes. Además, se anuncia la implementación del nuevo Sistema de Vigilancia Integrada (SVI) como la única vía oficial para la notificación, marcando un hito en la modernización de los procesos de farmacovigilancia.

La edición también incluye información actualizada sobre alertas y resoluciones nacionales e internacionales en materia de seguridad de medicamentos, así como un artículo técnico sobre

“Errores de medicación en nutrición parenteral”, elaborado con la colaboración de una química farmacéutica experta en el tema. Este artículo revisa los riesgos en las distintas etapas del uso de nutriciones parenterales y propone estrategias preventivas.

Finalmente, la sección de casos clínicos presenta dos reportes de eventos adversos asociados a medicamentos y vacunas, acompañados de la evaluación de causalidad realizada por los comités técnicos de farmacovigilancia, aportando evidencia práctica para fortalecer la cultura de reporte y aprendizaje en el uso seguro de estas terapias.

España. Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-julio-de-2025/>

Este boletín refleja fortalece la vigilancia sobre medicamentos de uso crónico y terapias avanzadas, con énfasis en la identificación precoz de reacciones adversas graves y en la actualización de criterios clínicos de uso seguro.

En el ámbito de los psicofármacos e inmunosupresores, se destacan los cambios en la monitorización hematológica de la *clozapina* con controles de neutrófilos más espaciados y criterios revisados de interrupción y las nuevas advertencias sobre *azatioprina*, que incluyen el síndrome de encefalopatía reversible posterior, interacciones fatales con *alopurinol* y reacciones metabólicas y hepáticas inusuales.

En paralelo, se refuerzan las precauciones sobre fármacos cardiovasculares y fármacos biotecnológicos. El *bisoprolol* combinado con sulfonilureas eleva el riesgo de hipoglucemia grave; *bosentán* se vincula a hepatitis autoinmune; y las terapias CAR-T se asocian a leucoencefalopatía multifocal progresiva. Entre los analgésicos, se actualiza la información sobre trastorno por consumo de opioides con *hidromorfona* y *tapentadol*, mientras que *roxadustat* incorpora el infarto cerebral como evento adverso.

Finalmente, se advierten casos de encefalitis posvacunal en personas inmunosuprimidas, tras la aplicación de vacunas con virus vivos, subrayando la necesidad de una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio y del seguimiento estrecho de los pacientes expuestos.