

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



EVALUACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO
CARISOPRODOL Y SU POTENCIAL RETIRO DEL MERCADO EN
EL SALVADOR

INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DE
DIPLOMADO DE ESPECIALIZACION

PRESENTADO POR:
REYNA DEL ROCIO MARTINEZ AGUILAR
BRENDA SUJEY OSORIO ORELLANA

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

JUNIO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

Lic. Alexis Antonio Guadrón

**ASESOR DE AREA APROVECHAMIENTO DE RECURSOS
NATURALES:**

PhD. David Francisco Torres Romero

TUTOR

M.Sc. Edith Alicia Torres de Cantón

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de manera especial a:

A Dios, por guiarnos y acompañarnos a lo largo de maravilloso y demandante camino, a nuestro tutor, y docentes del curso de especialización, licenciado Francisco A. Cortez, Doctor David Torres y Maestra Edith Torres De Cantón, por su dedicación, disposición y tiempo, por todo el esfuerzo que implico, y por brindarnos de sus conocimientos.

A nuestra alma mater Universidad de El Salvador y a todos los docentes de la Facultad de Química y Farmacia, ya que todos y cada uno han contribuido a formarnos como profesionales, a todos aquellos que siempre nos alentaron a seguir adelante un poco más hasta alcanzar la meta, y a aquellos que nos exigieron dar más de nosotros mismos.

A todas las personas que forman parte de la facultad y nos brindaron algo de sí mismos durante nuestro recorrido, e hicieron de este lugar nuestra segunda casa.

A nuestras familias, por todo el apoyo, amor, comprensión y por siempre impulsarnos a seguir luchando por nuestros sueños.

“Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas”. Marie Curie

Reyna Martínez y Brenda Orellana

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgen Santísima, ya que me brindaron la valentía, fortaleza y sabiduría en los momentos de dificultad.

A mi querida madre Reina Aguilar, que, gracias a sus sacrificios, a su soporte y su apoyo incondicional pude dar culmen a mi carrera universitaria. Sin ella todo esto no hubiese sido posible.

A mi amado padre Pedro Martínez, por su apoyo, confianza y creer siempre en mi capacidad, sin duda este triunfo le pertenece a él también.

A mis queridos hermanos, Noel, Gracia, Sonia y a la distancia Will; por su apoyo constante, por sus consejos, por cuidarme y por su amor hacia mí. Este esfuerzo es por y para ustedes, son mi motivación para continuar creciendo profesionalmente. A mi compañera y amiga de trabajo de investigación, Sujey, por tu apoyo incondicional a lo largo de estos años de carrera universitaria. Una de las mejores casualidades del destino fue conocerte y poder tener tu bonita amistad. Gracias por todo.

A mis grandes amigos y confidentes, Betzaida, Abel, Guadalupe, Manuel y Vanessa, no me alcanzarían las palabras para agradecerles por todo su apoyo. Atesoro en mi corazón todos las experiencias, momentos y ocurrencias vividas a lo largo de mi carrera universitaria. Sin dudas este triunfo es también suyo.

A mi familia, tías, tíos, primos, por su confianza plena en mí. A mi cuñada Karen, a mis amigos de JUMI, Totus tuus María y a todas esas personas que estuvieron dándome consejos, apoyándome y orando por mí. No me alcanzaría las páginas para nombrarlos a todos y agradecerles a todos individualmente. Dios les bendiga grandemente.

Reyna Martínez

DEDICATORIA

Primeramente, a Dios por toda la bendición en mi vida, por cada día darme la vida hasta el día de hoy y por darme la oportunidad de demostrarme a mí misma que se puede lograr todo lo que uno se propone.

A mi padre, que no es mi padre de sangre, pero si mi padre por todo lo que me ha dado y por qué siempre ha estado ahí como un verdadero papá desde que tengo memoria, en apoyo moral, emocional y económico, Elenilson Guido, siempre estaré agradecida.

A mi madre, Rosa Orellana y a mi hermano Jonathan Guido, por todo el apoyo, amor y comprensión en todo momento, por siempre darme lo necesario y decir las palabras correctas en el momento adecuado, por siempre empujarme hacia delante y mostrarme el camino correcto.

A mi amiga Reyna por acompañarme en los años de la universidad, por apoyarme en cada cosa, por estar ahí cuando la necesité y seguir estando hoy día.

Brenda Orellana

INDICE GENERAL

| | |
|--|----|
| Abreviaturas y siglas | |
| Resumen | |
| Capítulo I | |
| 1.0 Introducción | Xi |
| Capitulo II | |
| 2.0 Objetivos | |
| Capitulo III | |
| 3.0 Marco Teórico | 18 |
| 3.2 Definición del principio activo carisoprodol. | 18 |
| 3.3 Vía de administración. | 18 |
| 3.4 Farmacocinética del carisoprodol. | 18 |
| 3.5 Historia del metabolito principal del carisoprodol. | 19 |
| 3.6 Abuso de carisoprodol. | 19 |
| 3.7 Tolerancia de carisoprodol. | 21 |
| 3.8 Síndrome de abstinencia de carisoprodol. | 21 |
| 3.9 Carisoprodol asociado a ideación suicida y suicidio consumado. | 22 |
| 3.10 Medicamentos que contienen carisoprodol en El Salvador. | 23 |
| 3.10 Razón de Notificación Proporcional (PRR) | 24 |
| Capitulo IV | |
| 4.0 Diseño Metodológico | 26 |
| 4.1. TIPO DE ESTUDIO. | 26 |
| 4.2. INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA. | 26 |
| Capítulo V | |
| 5.0 Resultados y Discusión de Resultados | 29 |

| | |
|---------------------|----|
| Capítulo VI | |
| 6.0 Conclusiones | 49 |
| Capitulo VII | |
| 7.0 Recomendaciones | 51 |
| Bibliografía | |
| Anexos | |

ABREVIATURAS Y SIGLAS.

| | |
|-----------------|---|
| SOC: | Clasificación por Órganos y Sistemas |
| TP: | Termino Preferente |
| RAM: | Reacción Adversa a Medicamentos |
| PRR: | Razón de Notificación Proporcional |
| DNM: | Dirección Nacional de Medicamentos |
| CSP: | Carisoprodol |
| MPB: | Meprobramato |
| FDA: | Administración de Medicamentos y Alimentos |
| ICSR: | Informe de seguridad de casos individuales |
| ARN: | Agencia reguladora nacional |
| AEMPS: | Agencia española de medicamentos y productos sanitarios |
| EMA: | Agencia europea de medicamentos |
| CHMP: | Comité de medicamentos de uso humano |
| DIGEMID: | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas de Perú |
| PGR: | Plan de gestión de riesgo |
| IPS: | Sistema de Prevención de Intrusiones |
| SmPC: | Resumen de las características del producto |

RESUMEN

La introducción del meprobamato (MPB) como sustituto de los barbitúricos en la década de los años 50, se consideró una decisión acertada en su momento. Sin embargo, con el tiempo se descubrió que este medicamento generaba efectos similares a los barbitúricos, a pesar de no pertenecer a dicha clase de fármacos. El MPB es el principal metabolito del carisoprodol (CSP) y aunque el CSP es un tratamiento eficaz para el dolor y las molestias asociadas con afecciones músculo esqueléticas agudas, también puede producir reacciones adversas en los pacientes, incluyendo trastornos psiquiátricos. De hecho, se han registrado altos porcentajes de suicidio consumado e ideación suicida en pacientes que consumen este medicamento, según las Reacciones Adversas a Medicamentos en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC). Sin embargo, en El Salvador tenemos dos registros sanitarios activos ante el ente regulador, los cuales son comercializados en el país, aun cuando en diferentes partes del mundo, CSP se ha retirado del mercado o bien ya se considera un medicamento de uso controlado. A lo largo del presente informe de investigación se expone, por qué CSP no debe comercializarse en El Salvador, basados en la evaluación de su perfil de seguridad, ya que se llevó a cabo una revisión exhaustiva de fuentes bibliográficas que facilitaron la identificación de los efectos adversos, con especial interés acerca del suicidio consumado asociado al uso de CSP. Así mismo, se describió el comportamiento del CSP como monofármaco frente a las variables: sexo, edad, SOC, TP (términos preferentes), entre otras. Se demostró la relación causal entre el efecto adverso suicidio consumado y el uso de CSP a través del valor adimensional de la Razón de Notificación de Proporcionalidad (PRR): 4.3, por lo que se recomienda a la Dirección Nacional de Medicamentos, proceder con la cancelación de las especialidades farmacéuticas que contengan CSP como principio activo solo o en combinación a dosis fija, basados en el Artículo 35 de la Ley de Medicamentos, inciso A, evitando nuevos registros.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

El CSP es un relajante muscular de acción central, se utiliza para el tratamiento de alteraciones músculo esqueléticas que cursen con dolor.

Debido a que las Reacciones Adversas de Medicamento (RAM) reportadas asociadas al consumo de CSP son de alta gravedad y por ende de alto impacto a la sociedad que lo consume, ha sido cuestionado su seguridad por diferentes entidades reguladoras a nivel mundial a través de su balance riesgo-beneficio.

En la actualidad, la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) cuenta con el registro sanitario activo de dos medicamentos cuyo principio activo es CSP, por lo cual, la importancia de la investigación descriptiva radica en valorar el posible retiro del principio activo CSP del mercado nacional.

El presente informe de investigación se basa en evaluar el perfil de seguridad de la molécula de CSP, la necesidad de dicha evaluación se debe a que según la información recabada, otras entidades regulatorias a nivel mundial han retirado los productos que contenían en su composición la molécula de CSP, ya que se realizaron estudios que comprobaron su relación con el abuso, dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia, lo cual fue suficiente para que se prohibiera la comercialización del mismo en el país, o bien fuese puesto en la lista de medicamentos controlados.

En el año 2007 se realizó un estudio en Noruega, con el objeto de verificar el potencial uso de CSP como droga de abuso. El estudio concluyó que el CSP se usa ampliamente en Noruega y la asimetría en el uso indicó que es, en efecto, una droga con potencial abuso. Debido a los resultados que arrojó la investigación, se recomendó el retiro de CSP del mercado noruego.

Para el año 2020 se llevó a cabo una investigación que consistía en determinar si el CSP produce directamente efectos conductuales o si es

necesario su metabolismo en MPB a través de la reacción enzimática del citocromo P450. Los datos obtenidos sugirieron que el CSP es capaz de producir efectos subjetivos distintos del MPB de forma independiente. Sin embargo, la conversión a MPB puede prolongar los efectos adversos, especialmente a dosis altas de CSP. Claramente no se tiene definido cuanto aporta MPB a los efectos adversos de alta peligrosidad que presenta el CSP, esto debido a la poca información recabada a través de los escasos estudios realizados.

Para el año 2023, según la interfaz del expediente electrónico de la Dirección Nacional de Medicamentos, se encuentran cancelados tres registros sanitarios de medicamentos que contenían CSP como monofármaco y en combinación a dosis fija. De los cuales se desconoce el motivo por el cual fueron cancelados.

En cuanto a la realización de la discusión de resultados, fue necesaria la búsqueda bibliográfica de la Razón de Notificación Proporcional (PRR) de la combinación de CSP - ideación suicida.

El presente informe de investigación posee pertinencia práctica, ya que contribuye a resolver un problema real en la sociedad de El Salvador, relacionado con la comercialización de CSP. Para lograrlo, se llevó a cabo una evaluación exhaustiva del perfil de seguridad de esta molécula, seguida de un análisis detallado del riesgo-beneficio. Los resultados indican que el consumo de CSP representa un mayor riesgo para el paciente que el beneficio que podría generar.

En vista de esto, se recomienda que la Dirección Nacional de Medicamentos, como ente regulador en El Salvador, proceda a la cancelación de las especialidades farmacéuticas que contengan CSP como principio activo, ya sea solo o en combinación a dosis fija. Además, se sugiere evitar el registro sanitario de nuevas especialidades farmacéuticas que contengan CSP como principio activo, en conformidad con el Artículo 35 de la Ley de Medicamentos, inciso A.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Evaluar el perfil de seguridad del principio activo carisoprodol y su potencial retiro del mercado nacional.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Revisar fuentes bibliográficas que faciliten la identificación de los eventos con especial interés el suicidio consumado asociado al uso de carisoprodol.

2.2.2 Describir el comportamiento del carisoprodol como monofarmaco frente a las variables en estudio.

2.2.3 Describir la relación causal entre el efecto adverso suicidio consumado y el uso de carisoprodol.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Definición del principio activo carisoprodol.

Carisoprodol (CSP) es un fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus acrónimos en inglés) indicado para el alivio de las molestias asociadas con afecciones musculoesqueléticas agudas y dolorosas (5).

Carisoprodol comienza a actuar dentro de los 30 minutos de la ingestión oral y tiene una vida media de aproximadamente 1,5 horas (6).

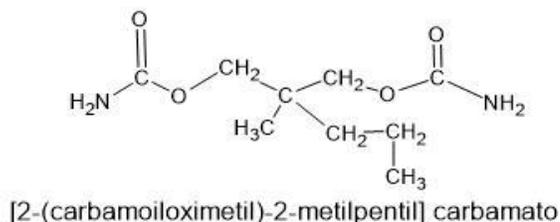
3.2 Vía de administración.

Carisoprodol está disponible en dosis de tabletas de 250 mg y 350 mg que se toman por vía oral hasta tres a cuatro veces al día (7).

3.3 Farmacocinética del carisoprodol.

Los efectos de relajación muscular inducidos por CSP en estudios con animales están asociados con una actividad interneuronal alterada en la médula espinal y la formación reticular descendente del cerebro. Se cree que su metabolito principal, el MPB, actúa en los receptores GABA de forma similar a las benzodiazepinas y se cree que es responsable de los efectos terapéuticos del CSP, así como de su potencial de abuso. El MPB es un ansiolítico de tipo benzodiazepínico que también tiene propiedades sedantes (5).

Figura N° 1. Estructura química del carisoprodol.



Fuente: Elaboración propia.

En mucha menor medida, el CSP se metaboliza a hidroxil-carisoprodol por una enzima aún desconocida. Tanto el hidroxil-carisoprodol como el MPB se metabolizan posteriormente a hidroxil-meprobamato, se conjugan y luego se excretan por la orina (8).

3.4 Historia del metabolito principal del carisoprodol.

Según Hollister (9), fue a principios de la década de 1950 cuando se delineó claramente el potencial de abuso de los barbitúricos, por lo cual, se buscó un no barbitúrico para reemplazarlos. El meprobamato (MPB) no tenía ninguna desventaja particular en comparación con los barbitúricos, excepto que tenía un período de acción mucho más corto que el fenobarbital y únicamente se disponía de la presentación de tableta. Al pasar del tiempo quedó claro que el abuso del MPB, era al menos tan probable como el abuso de los barbitúricos de acción corta, con una reacción de abstinencia similar. De los muchos usos propuestos para el MPB, solo se estableció el uso como sedante-hipnótico. No era un fármaco relajante muscular particularmente útil y sus acciones anticonvulsivas eran limitadas. Durante un período aproximadamente de 1955 a 1961, el MPB fue muy popular, pero con el desarrollo del clordiazepóxido (Librium®) en 1960 y del diazepam (Valium®) en 1962, comenzó la era de las benzodiazepinas y bajo el consumo de MPB.

El análisis neurofarmacológico de los efectos del carisoprodol (CSP) sobre el sistema nervioso central indica que el fármaco produce efectos muy diferentes a los observados tras la administración de MPB, con el que está relacionado químicamente (10).

3.5 Abuso de carisoprodol.

Según Bramness(11), *et al.* ningún estudio ha comparado el potencial de abuso de CSP con el de MPB, sin embargo, varios autores afirman que el abuso y la dependencia, o al menos los signos de abstinencia que

siguen al uso indebido de CSP, se deben de hecho al metabolito principal el MPB.

Chung, *et al.* Mencionan: en el año 2004, seis casos de suicidio en los que se detectó CSP. Las concentraciones en sangre post mortem de CSP y MPB oscilaron entre 33,1 y 124,4 µg/ml y entre 26,8 y 144,5 µg/ml, respectivamente (tabla 1). De los seis casos estudiados, en tres se ingirió CSP y en dos casos se ingirió una combinación de CSP y dextrometorfano según la historia (un caso estaba relacionado con el etanol). El orden de concentración tisular de CSP y MPB fue hígado > riñón > cerebro, y la concentración de MPB fue mayor que la de CSP en todos los tejidos. Las proporciones de concentración de MPB/CSP de orina, bilis, hígado, riñón, cerebro y sangre fueron 15,7, 4,0, 1,2, 1,4, 1,4 y 1,0. Hubo una gran diferencia en la concentración de CSP y MPB en seis casos debido a la cantidad de dosis administrada y el tiempo hasta la muerte después de la dosificación entre personas (12). Así mismo, en diciembre de 2011, la DEA publicó una regla final en el Registro Federal que convierte al CSP en una sustancia controlada de la lista IV en varios estados de los EE. UU (13).

Vo. *et al.* Mencionan: en mayo de 2017, un hombre de 34 años con antecedentes de abuso de carisoprodol y sin medicamentos recetados se presentó en el Departamento de Emergencias después de que los miembros de su familia lo encontraron inconsciente y cubierto de emesis. A la llegada, estaba cianótico e hipóxico, con una saturación de oxígeno del 80 % en el aire ambiente, y se observó que tenía actividad similar a una convulsión. En un interrogatorio posterior, admitió haber usado carisoprodol comprado por Internet todos los días durante los últimos 14 años. Informó que ingería entre 10 y 30 tabletas (5 a 15 g) al día, y antes de esta admisión en el hospital nunca abusó de más de 10

tabletas a la vez. El día que fue llevado al Departamento de Emergencias, se sintió particularmente "estresado" e ingirió 15 tabletas. El día 16 del hospital, se fue en contra del consejo médico y rechazó la rehabilitación hospitalaria por su adicción (14).

3.6 Tolerancia de carisoprodol.

Gatch, *et al.* (15), Mencionan: demostró tolerancia a carisoprodol basada en una pérdida del reflejo de enderezamiento dependiente de la dosis en ratones Swiss-Webster a los que se les administró carisoprodol diariamente durante 4 días. Estos ratones también mostraron abstinencia precipitada por antagonistas de GABA-A, lo que sugiere que el carisoprodol tiene un potencial de adicción similaral de otros agonistas de GABA-A.

3.7 Síndrome de abstinencia de carisoprodol.

Los médicos han comenzado a observar un síndrome de abstinencia que consiste en insomnio, vómitos, temblores, espasmos musculares, ansiedad y ataxia en pacientes que suspenden abruptamente la ingesta de grandes dosis de CSP. También pueden ocurrir alucinaciones y delirios (6).

Reeves, *et al.* (6), mencionan: los síntomas de abstinencia son muy similares a los descritos anteriormente para la abstinencia de MPB, lo que sugiere que lo que en realidad puede estar ocurriendo es la abstinencia de MPB acumulada como resultado de la ingesta de cantidades excesivas de CSP. Según lo mencionan Bramness *et al.* (1), Esta ingesta de cantidades excesivas de CSP se puede explicar ya que, la mayor parte del CSP que se vende es consumido en dosis mayores a lo recomendado y los pacientes lo consumen junto con grandes cantidades de benzodiazepinas y opioides. El uso de más de tres visitas

a médicos con muchas prescripciones fue más frecuente para las posibles drogas de abuso que para otros medicamentos, entre las que cabe resaltar que entre las posibles drogas de abuso estaba incluido el CSP.

Se ha informado que los síntomas de abstinencia alcanzan su punto máximo de 3 a 5 días después de la interrupción abrupta del CSP y pueden durar hasta 8 días (16).

3.8 Carisoprodol asociado a ideación suicida y suicidio consumado.

Puede causar síntomas idiosincrásicos que incluyen debilidad extrema, cuadriplejía transitoria, dificultad para hablar, pérdida temporal de la visión, visión doble, pupilas dilatadas, agitación, euforia, confusión y desorientación. La sobredosis de carisoprodol ha resultado en estupor, coma, shock, depresión respiratoria y muerte (17).

Según Gregori et al. (18), En un estudio en Alabama, carisoprodol estuvo presente en 24 casos. Diecisiete de estos 24 casos murieron de intoxicación aguda por drogas. Carisoprodol nunca fue el único fármaco detectado en la autopsia, ni fue la única causa de muerte.

Después de la ingestión de una dosis grande de carisoprodol, la muerte se atribuye a la depresión del SNC con insuficiencia respiratoria (19).

En la base de datos VigiLyze se pueden verificar las cifras de suicidio consumado asociado a carisoprodol.

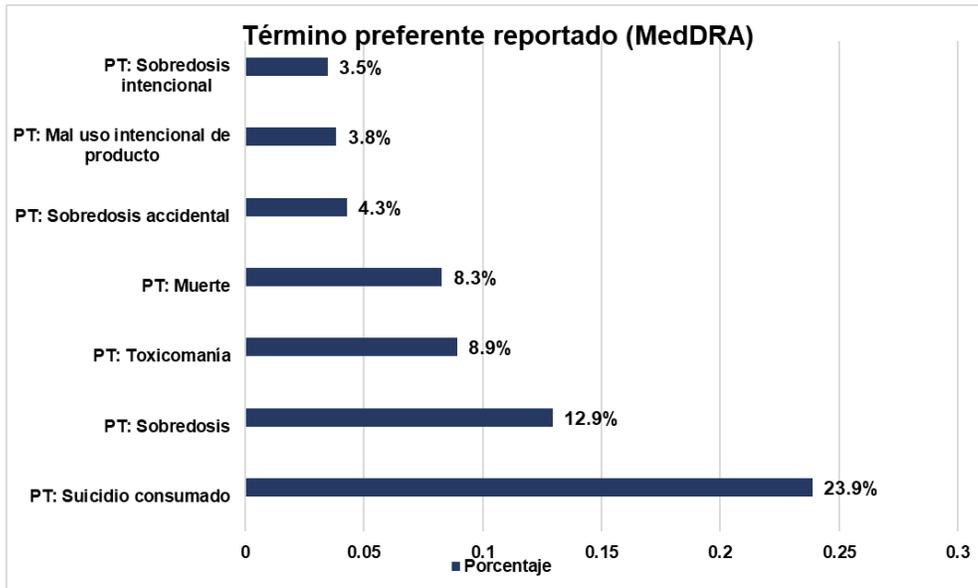


Figura N° 2. Porcentaje de reacciones adversas con mayormente reportadas de carisoprodol.
Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

Nota: El mayor porcentaje de casos reportados como efecto adverso para el principio activo carisoprodol es suicidio consumado, cabe resaltar que ya varios autores han mencionado suicidios en los que se ha afirmado el responsable es el carisoprodol (8,11,15,16) que, por su potencial de abuso, su tolerancia y su síndrome de abstinencia, logra posicionarse en muchos países como una drogade uso controlado.

Con abuso prolongado en dosis altas, carisoprodol puede provocar tolerancia, dependencia y síntomas de abstinencia en humanos (17).

3.9 Medicamentos que contienen carisoprodol en El Salvador.

Actualmente en El Salvador se tienen dos medicamentos de libre venta, cuya composición química contiene carisoprodol como principio activo, por otra parte, tenemos tres medicamentos que ya han sido retirados del mercado nacional por sus respectivos laboratorios fabricantes.

En las fichas técnicas de carisoprodol disponibles en el expediente en línea de la Dirección Nacional de Medicamentos, se indica que la muerte por sobredosis de carisoprodol es un evento poco común. Sin embargo, diversos estudios han descrito la asociación entre el consumo de carisoprodol y el suicidio consumado, siendo ésta la reacción adversa con mayor porcentaje de notificaciones en la plataforma Vigybase. Además, existen numerosos reportes de casos de suicidio en pacientes que estaban siendo tratados con carisoprodol.

3.10 Razón de Notificación Proporcional (PRR)

Este es un método que mide la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una combinación particular de fármaco-evento, y compara esta proporción con la de las notificaciones con el mismo evento, pero con el resto de fármacos, en la misma base de datos. Si la PRR para una combinación de fármaco-evento particular (RAM) es significativamente alta, y no es una reacción reconocida, puede representar una señal (20).

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

La investigación se realizó mediante la aplicación de un estudio de tipo observacional.

- 4.1.1 Estudio Observacional: ya que, como investigadores no tuvimos ningún contacto con los pacientes expuestos a carisoprodol, únicamente nos limitamos a la recolección de información respecto a las notificaciones en la base de datos VigiLyze. Como investigadores no manipulamos la variable de estudio.
- 4.1.2 Finalidad Descriptiva: dado que, comprendió el registro, descripción, análisis e interpretación de gráficos que fueron recolectados de la base de datos VigiLyze, de acuerdo a grupo etario, sexo, reacción adversa a medicamento, entre otros.
- 4.1.3 Transversal: ya que, los datos que se utilizaron para la realización del trabajo se tomaron en el periodo que implico desde el año 1968, año en el cual fue ingresada la primera notificación a la plataforma de VigiLyze asociada a carisoprodol, hasta la fecha 01 de octubre de 2022. Dicha toma de muestra se realizó solo una vez.
- 4.1.4 Retrospectivo: debido a que, la información en la que se fundamentó el marco teórico, el análisis y la discusión de resultados fue retomada de notificaciones ingresadas en la plataforma VigiLyze desde el año 1968 hasta la fecha 01 de octubre de 2022.

4.2 INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA

Se recopilará información de los reportes realizados a tiempo real de las RAM asociadas a carisprodol, así mismo se tomará el valor adimensional de Razón de Notificación de Proporcionalidad (PRR) a través de la base de datos VigiLyze. Además, se compiló información para dar respuesta a la problemática a través de un enfoque teórico. Se analizó la información cargada en los sitios web:

- PubMed.
- Google académico.
- ResearchGate.
- Science Direct: Elsevier.
- VigiLyze.
- Vigiaccess.
- Drugbank.

Además, se realizaron consultas de publicaciones científicas y libros en las siguientes bibliotecas:

- Tesis Doctorales en Red.
- Biblioteca virtual Miguel de Cervantes.
- Redalyc: Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

La investigación del Informe de Seguridad de la Molécula CSP se llevó a cabo en tres etapas. En la primera, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica para crear un perfil de seguridad de la molécula de CSP basado en evidencia científica. La segunda etapa consistió en la evaluación de dicho perfil de seguridad. Finalmente, como profesionales de la salud, se elaboraron dictámenes, conclusiones y recomendaciones finales.

Informe de Seguridad Molécula: carisoprodol

Código ATC: M03BA02 M03 relajantes musculares.

-Parte I:

- Origen de la búsqueda: Creación del Perfil de la molécula o Trámite de registro.

- De ser un trámite de registro, especifique la naturaleza del trámite del cual se deriva la búsqueda:
 Nuevo Registro Post Registro (Renovación del registro).
- Número de solicitud del cual se deriva la búsqueda: N/A
- En caso de ser un post-registro (renovación del registro), escriba el número de registro sanitario asociado al trámite del cual se deriva la búsqueda: N/A

-Parte II:

Análisis de seguridad de “la molécula”.

De la molécula carisoprodol se tiene la siguiente distribución de datos de seguridad:

- Existen un total de 4990 ICSR en la base mundial Vigilyze® y Vigiaccés®.
- Un 54.8% (2,737 ICSR) corresponden al grupo de mujeres, un 32.3% (1,614 ICSR) corresponden al grupo de los hombres y un 12.8% (639 ICSR) corresponden al grupo de sexo no identificado al momento de

notificar.

- Un 36.2% (1,804 ICSR) corresponden a reportes de notificaciones de eventos adversos asociados al grupo etario de 18 - 44 años y un 32.4% (1,618 ICSR) corresponden a reportes de notificaciones de eventos adversos asociados al grupo etario de 45 - 64 años, un alto número de reportes 25.2% (1,259 ICSR) pertenecen a casos que no reportaron una edad y no se puede identificar el grupo etario al que corresponde.
- El continente americano reporta un equivalente al 96.40% (4,812 ICSR, en donde Estados Unidos de América aporta 4792 ICSR seguido de Canadá que aporta 8 ICSR, otros países del continente reportan 12 ICSR) de todos los eventos a nivel mundial seguido de Europa con un 2.8% (141 ICSR, en donde España aporta 40 ICSR seguido de Noruega con 30 ICSR.
- En relación con las reacciones adversas asociadas a la molécula carisoprodol figuran con mayor impacto: del SOC Trastornos psiquiátricos (49.9%, 2,490 ICSR) y el SOC Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (43.6%, 2,176 ICSR). Asimismo en cuanto a las reacciones adversas relacionadas con los SOC que presentan mayor impacto se pueden mencionar: del SOC Trastornos psiquiátricos; Suicidio consumado (23.9%, 1,192 ICSR), Dependencia de drogas (9.4%, 470 ICSR), Toxicomanía (8.9%, 446 ICSR), Somnolencia (3%, 148 ICSR), Depresión (2%, 101 ICSR)., Del SOC Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos; Mal uso intencional de producto (3.8%, 192 ICSR), Sobredosis (12.9%, 646 ICSR), Sobredosis intencional (3.5%, 174 ICSR), Sobredosis accidental (4.3%, 214 ICSR), Fármaco ineficaz (4.8%, 242 ICSR), Intoxicación (2.0%, 100 ICSR).
- En relación al aumento de la frecuencia de notificaciones de reportes de

eventos adversos asociados al uso de la molécula “carisoprodol”, el año 1968 se dio el inicio de la fase de reporte con 1 ICSR y siendo el año 2014 el año pico de reportes asociados a la molécula “carisoprodol” con un total de 503 ICSR (10.1%) de los reportes a nivel mundial.

-Parte III:

Análisis de seguridad de la molécula
“carisoprodol”

- Existen un total de 4990 ICSR en la base mundial Vigilyze®; Un 54.8% (2,737 ICSR) corresponden al grupo de las mujeres, un 32.3% (1,614 ICSR) corresponden al grupo de los hombres y un 12.8% (639 ICSR) corresponden al grupo de sexo no identificado al momento de notificar.

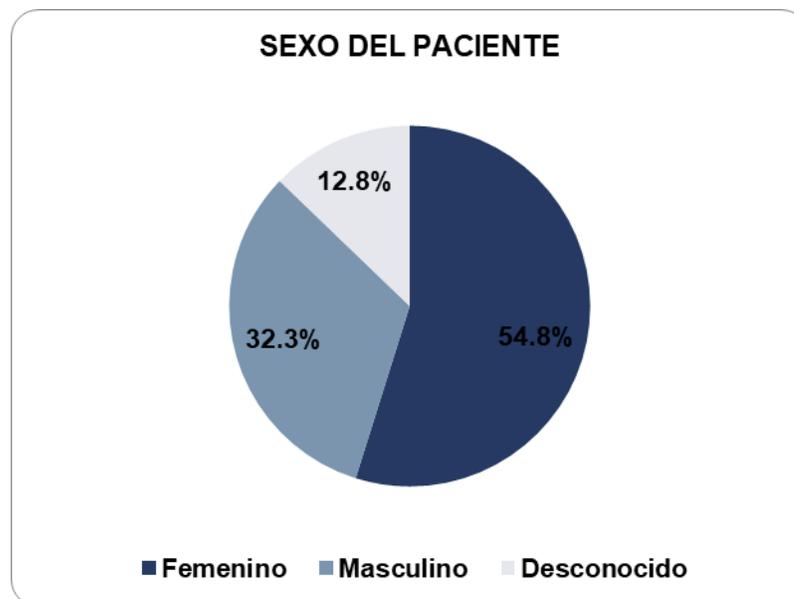


Figura N° 3. Comportamiento de carisoprodol efecto adverso- sexo del paciente.

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

- Un 36.2% (1,804 ICSR) corresponden a reportes de notificaciones de eventos adversos asociados al grupo etario de 18 - 44 años y un 32.4% (1,618 ICSR) corresponden al grupo etario de 45 - 64 años de edad, un alto número de reportes 25.2% (1,259 ICSR) corresponden a casos que no reportaron una edad y no se puede identificar el grupo etario al que corresponde.

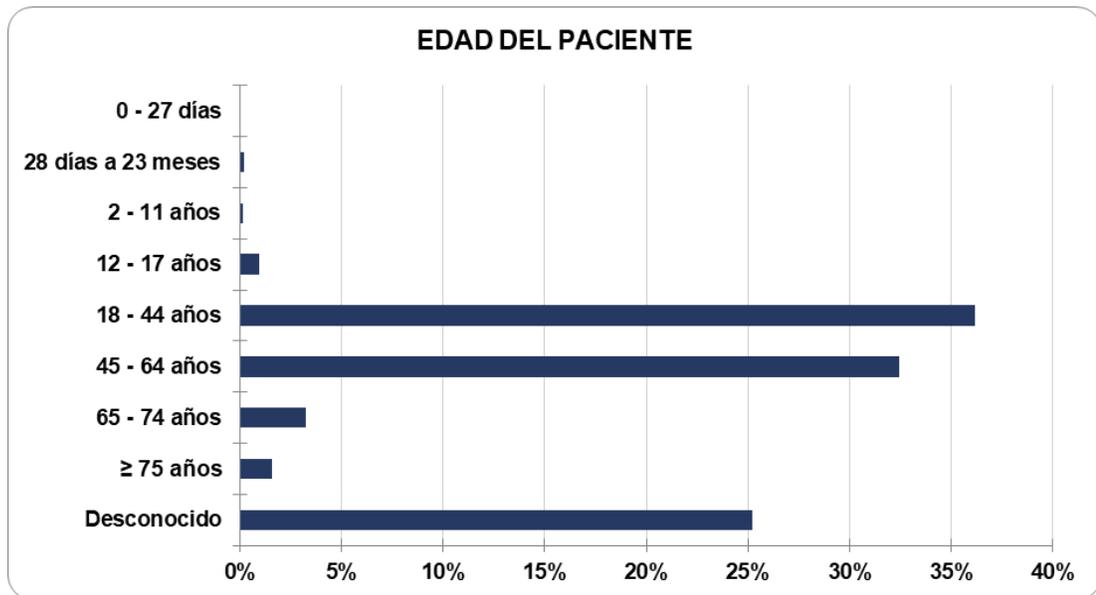


Figura N° 4. Comportamiento de carisoprodol efecto adverso- edad del paciente.

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

- El continente americano reporta un equivalente al 96.40% (4,812 ICSR) de todos los eventos a nivel mundial asociados a “carisoprodol” seguido de Europa con un 2.8% (141 ICSR).

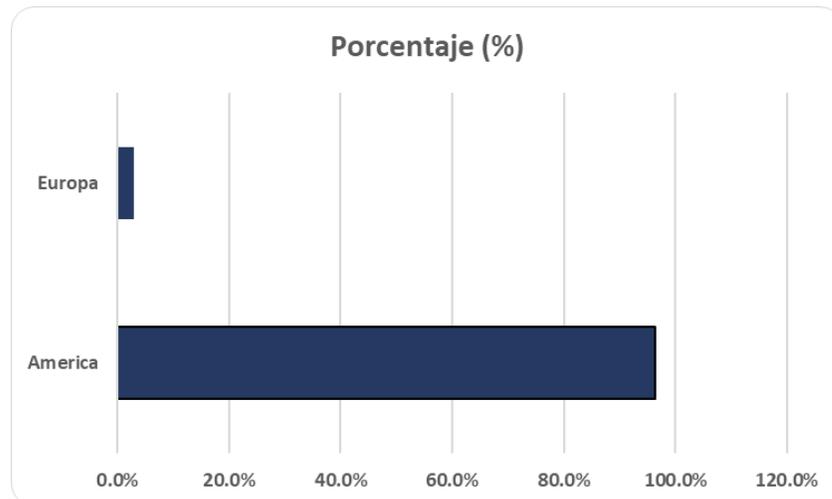


Figura N° 5. Comportamiento de carisoprodol efecto adverso- continente.

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

- En relación con las reacciones adversas asociadas a la molécula carisoprodol figuran con mayor impacto: del SOC Trastornos psiquiátricos (49.9%, 2,490 ICSR) y el SOC Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (43.6%, 2,176 ICSR). Asimismo en cuanto a las reacciones adversas relacionadas con los SOC que presentan mayor impacto se pueden mencionar: del SOC Trastornos psiquiátricos; Suicidio consumado (23.9%, 1,192 ICSR), Dependencia de drogas (9.4%, 470 ICSR), Toxicomanía (8.9%, 446 ICSR), Somnolencia (3%, 148 ICSR), Depresión (2%, 101 ICSR)., Del SOC Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos; Mal uso intencional de producto (3.8%, 192 ICSR), Sobredosis (12.9%, 646 ICSR), Sobredosis intencional (3.5%, 174 ICSR), Sobredosis accidental (4.3%, 214 ICSR), Fármaco ineficaz (4.8%, 242 ICSR), Intoxicación (2.0%, 100 ICSR).

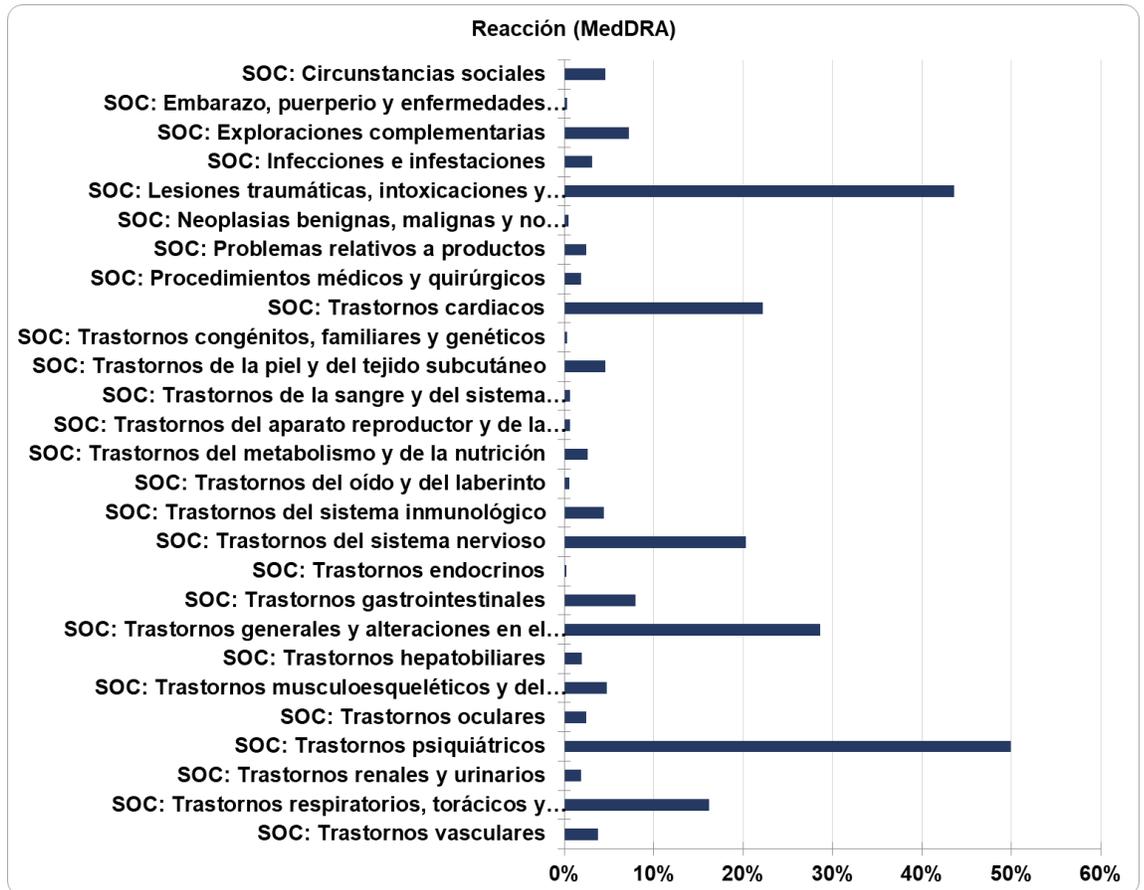


Figura N° 6. Porcentajes de efectos adversos asociados a carisoprodol de acuerdo a la clasificación por órganos y sistema.

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

- En relación al aumento de la frecuencia de notificaciones de reportes de eventos adversos asociados al uso de la molécula “carisoprodol”, el año 1968 se dio el inicio de la fase de reporte con 1 ICSR y siendo el año 2014 el año pico de reportes asociados a la molécula “carisoprodol” con un total de 503 ICSR (10.1%) de los reportes a nivel mundial.



Figura N° 7. porcentaje de notificaciones recopiladas a través de los años, debido al consumo de carisoprodol.

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

-Parte IV:

Revisión de otras fuentes de información (seleccione y luego especifique):

- Alertas internacionales de seguridad por parte de ARN de referencia o alta vigilancia. No se ha encontrado información de esta índole.
- Alertas internacionales de calidad por parte de ARN de referencia o alta vigilancia. No se ha encontrado información de esta índole.
- Notas informativas por parte de ARN de referencia o alta vigilancia. No se ha encontrado información de esta índole.
- Alertas de seguridad, Alertas de calidad o Notas informativas Nacionales. No se ha encontrado información de esta índole.
- Hallazgos de información relevante sobre aspectos de seguridad²¹. En 2005, la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), después de realizar una evaluación del uso de carisoprodol informó que a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de abuso y dependencia asociado a esta molécula. De la misma manera, la AEMPS

solicitó al laboratorio titular de la autorización de la comercialización del carisoprodol, llevar a cabo un estudio sobre su farmacocinética y su farmacodinamia. Los resultados presentados del respectivo estudio indican que el carisoprodol se metaboliza extensamente a meprobamato (su principal metabolito), alcanzando concentraciones superiores a las de carisoprodol cuando se utiliza en dosis repetidas, debido a su vida media plasmática más prolongada y a la acumulación resultante. No obstante, los efectos sedantes y alteraciones psicomotoras podrían ser también resultado de la acción directa del carisoprodol.

Consecuente, en el 2007, las autoridades noruegas informaron su decisión de suspender la comercialización de carisoprodol como consecuencia de que se encontraba asociado con un riesgo incrementado de abuso, dependencia, intoxicación y alteraciones psicomotoras.

En consecuencia, ese mismo año la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)²² en fecha noviembre de 2007, procedió una revisión de la seguridad del carisoprodol a través del comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), de la cual se dio a conocer en base a la información proporcionada que:

- Existe riesgo de abuso y adicción, intoxicación y deterioro psicomotor con carisoprodol.
- Existe otras alternativas para el tratamiento de las afecciones en las que el carisoprodol está indicado.
- Su eficacia no está claramente demostrada ya que los estudios que lo avalan fueron llevados a cabo en la década de los sesenta y setenta, cuando los criterios metodológicos eran menos rigurosos que los actuales.

Concluyendo tras una exhaustiva investigación que los riesgos que presenta el carisoprodol son mayores que sus beneficios. Por lo tanto, la EMA recomendó:

- Suspender la comercialización de medicamentos que contenga

carisoprodol dentro de su fórmula en todos los mercados pertenecientes.

En enero del 2015, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas de Perú (DIGEMID)²³, emitió una alerta sobre la suspensión del registro sanitario de todos los medicamentos con carisoprodol. Asimismo, ordenó el retiro del mercado de este medicamento de todos los establecimientos del país peruano. Estas medidas fueron tomadas a partir de las conclusiones expuestas por la EMA en conjunto con el CHMP. Mientras que, en Argentina, se estableció que: las especialidades medicinales con carisoprodol, incluyendo las asociaciones, se comercialicen bajo ciertas restricciones, entre los que cabe mencionar: se dispuso la condición de Venta bajo “receta archivada”, modificación del prospecto con un recuadro con las nuevas advertencias y la presentación de un Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

En El Salvador, a partir de la información obtenida a través de la data de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), se pudo constatar que actualmente se encuentran con registro activo dos medicamentos que tienen como principio activo carisoprodol, los cuales se detallan a continuación:

Tabla N°1. Indicación terapéutica sobre medicamentos registrados ante la Dirección Nacional de Medicamentos, que contienen carisoprodol como principio activo en El Salvador.

| No. De Registro | Nombre Comercial | TITULAR | Indicación terapéutica |
|-----------------|--|--------------------------------------|---|
| F005723022017 | Somadol (Carisoprodol USP) 350 mg Tabletas | FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL | Esta indicado para Alteraciones músculo esqueléticas agudas con rigidez y contractura muscular, que cursen con dolor, tanto de origen inflamatorio (lumbalgia, dorsalgia, tortícolis), como de origen post- traumático (distensión muscular, esguinces, mialgias post-operatorias). |
| RH1727041006 | Musflex Compuesto | Compañía Farmacéutica | Está indicado para el corto tratamiento de los trastornos |

| | | | |
|--|---------|---------|---|
| | Capleta | M.C.S.A | musculoesqueléticos que cursan con dolor agudo juntamente con contractura muscular. |
|--|---------|---------|---|

Fuente: Elaboración propia basada en la información obtenida en el expediente electrónico de la página virtual de la Dirección Nacional de Medicamentos.

Método(s) de verificación de la información divulgada por alertas, notas u otro hallazgo de información de seguridad relevante (seleccione y luego especifique):

- Sitio web de la ARN emisora de la alerta. No se realizó consulta de esta índole.
- Meta-análisis o Revisiones sistemáticas. No se realizó consulta de esta índole.
- PGR o IPS (según corresponda) de la especialidad farmacéutica. No se realizó consulta de esta índole.
- SmPC de la especialidad farmacéutica. No se realizó consulta de esta índole.
- Ensayos clínicos o estudios de investigación clínica¹². Se revisó un estudio clínico denominado: “Tendencias recientes del abuso de drogas y Muertes asociadas a las drogas en Corea”, en el cual, a partir de reportes de casos asociados a suicidios, se detectó concentraciones en sangre post-mortem de carisoprodol y meprobamato oscilando entre 33.1 y 124.4 µg/ml y entre 26,8 y 144,5 µg/ml, respectivamente.

Además, se revisó un estudio denominado: “Carisoprodol uso y abuso en Noruega. Un estudio farmacoepidemiológico”¹ con el objeto de verificar el potencial uso de carisoprodol como droga de abuso en Noruega. La investigación se realizó a través de la base de datos noruegas, con el fin de verificar el comportamiento de los pacientes que recibieron carisoprodol de varias fuentes diferentes, comparado con una serie de otros medicamentos con o sin potencial

de abuso conocido. El estudio concluyó que el carisoprodol se usa ampliamente en Noruega y la asimetría en el uso indicó que es una droga en potencial abuso. Debido a los resultados de la investigación se recomendó su posible retiro del mercado noruego.

- Libros especializados en toxicología, farmacología, reacciones adversas, entre otros¹¹. No se realizó consulta de esta índole.

-Parte V:

| | |
|--|--|
| <p>Comparación de información evaluada con la información presentada o existente. (Nota: Aplica únicamente para búsquedas de información que se generaron por un trámite de pre-registro o post-registro para una marca específica, no aplica para evaluación de la molécula).</p> <p>Aplica <input type="checkbox"/>; No Aplica <input checked="" type="checkbox"/></p> | |
| <p>Hallazgos de información de seguridad.</p> | <p>Comparación con información de seguridad presentada (si es nuevo registro) o Comparación con información de seguridad existente en el expediente (si es post-registro).</p> |

-Parte VI:

Conclusión(es):

A través de la revisión de fuentes bibliográficas que facilitaron la identificación del evento adverso suicidio consumado asociado al uso de carisoprodol, como parte del SOC trastornos psiquiátricos, se puede afirmar que la molécula carisoprodol tiene relación directa con el abuso, adicción, intoxicación y deterioro psicomotor del paciente que lo consume.

El comportamiento del carisoprodol como monofarmaco, nos lleva a una tolerancia en el paciente lo cual provoca que este mismo, consuma mayores dosis, o dosis repetitivas del medicamento que contiene carisoprodol como principio activo debido a la falta del efecto farmacológico, esto provoca adicción por parte del paciente, mayor tolerancia, repercutiendo en una sobredosis voluntaria o involuntaria, lo cual puede terminar en el deceso del paciente como suicidio consumado, o bien como intento suicida.

El efecto adverso, suicidio consumado es de suma importancia debido a que este es el que presenta mayor porcentaje de notificaciones, al ser un trastorno psiquiátrico con alto impacto en la sociedad, muchas otras agencias reguladores a nivel mundial como lo son la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas de Perú (DIGEMID) y la DEA que aun cuando no suspendió la comercialización de carisoprodol, si publicó una regla final (76 FR 77330) en el Registro Federal que convierte al carisoprodol en una sustancia controlada de la lista IV en varios estados de los EE. UU. Todo esto a raíz del fuerte impacto que provoca el efecto adverso catalogado como Fatal, suicidio consumado.

Recomendación(es):

Se le solicita como ente regulador de El Salvador, a la Dirección Nacional de Medicamentos, proceder con la cancelación de las especialidades farmacéuticas que contengan carisoprodol como principio activo solo o en combinación a dosis fija, basados en el Artículo 35 de la Ley de Medicamentos, inciso A.

Evitar el registro sanitario de nuevas especialidades farmacéuticas a base de carisoprodol como principio activo solo o en combinación a dosis fija.

Parte VII:

Fecha de creación: 01/10/22

Versión del documento: 1.1

Persona responsable del dictamen: Reyna del Rocío Martínez Aguilar y
Brenda Sujey Osorio Orellana.

DISCUSION DE RESULTADOS

Discusión de resultados del análisis de seguridad de la molécula carisoprodol.

Tabla N°2. Comportamiento de carisoprodol efecto adverso- sexo del paciente, expresado en porcentaje.

| Sexo del paciente | Cantidad de notificaciones | Porcentaje |
|-------------------|----------------------------|------------|
| Femenino | 2737 | 54.8% |
| Masculino | 1614 | 32.3% |
| Desconocido | 639 | 12.8% |

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

Ver Figura 3 Comportamiento de carisoprodol efecto adverso- sexo del paciente. A partir de los resultados obtenidos de la base de datos VigiLyze, se puede verificar la comparación de los reportes realizados por genero asociados a efectos adversos por parte del principio activo carisoprodol. De los 4990 reportes realizados, el 54.8% pertenecen al sexo femenino, mientras que un 32.3% al sexo masculino y un 12.8% de personas omitieron ese dato al realizar el reporte. Al verificar los resultados podemos afirmar que la variación en la proporción porcentual de notificaciones carisoprodol-sexo se debe a que por cultura es el sexo femenino más propenso a realizar reportes, por otra parte, las mujeres acuden a los servicios de salud con más frecuencia que los hombres y, en consecuencia, consumen medicamentos, en mayor proporción que los hombres. Estas pudieran ser algunas de las razones por las que, en las mujeres, hubo un mayor número de reportes de sospechas de RAM asociado a carisoprodol que en los hombres.

Tabla N° 3. Comportamiento de carisoprodol efecto adverso- edad del paciente expresado en porcentaje.

| Edad del paciente | Cantidad de notificaciones | Porcentaje |
|--------------------|----------------------------|------------|
| 0 - 27 días | 3 | 0.1% |
| 28 días a 23 meses | 11 | 0.2% |
| 2 - 11 años | 6 | 0.1% |
| 12 - 17 años | 47 | 0.9% |
| 18 - 44 años | 1,804 | 36.2% |
| 45 - 64 años | 1,618 | 32.4% |
| 65 - 74 años | 162 | 3.2% |
| ≥ 75 años | 80 | 1.6% |
| Desconocido | 1,259 | 25.2% |

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

Ver Figura 4 Comportamiento de carisoprodol efecto adverso- edad del paciente. Se pueden observar los resultados obtenidos en relación a los reportes realizados a la base de datos en razón de los grupos etarios, cabe destacar los siguientes, un 36.2% equivalente a 1,804 reportes de notificaciones de eventos adversos asociados al grupo etario de 18 - 44 años y un 32.4% equivalente a 1,618 reportes corresponden al grupo etario de 45 - 64 años de edad, mientras que un alto número de reportes 25.2% equivalente a 1,259 reportes corresponden a casos que no reportaron una edad y no se puede identificar el grupo etario al que corresponde. Estos resultados pueden indicar que el uso de CSP es más frecuentes en esos grupos etarios por su acción terapéutica, ya que va dirigida a una población con edad más avanzada, además la edad es un factor importante que afecta la distribución de los medicamentos por las diferentes modificaciones de la composición corporal. Cabe destacar que como se mencionó en los antecedentes, el CSP causa adicción y en combinación con otras drogas recreativas potencia su efecto lo que podría explicar el mayor porcentaje de reportes en el grupo etario comprendido en las edades de 18 a 44 años.

Al realizar la investigación de asociaciones entre la presentación de reacciones adversas en relación con CSP y la edad y el género respectivamente, es importante mencionar que estos hallazgos son meramente exploratorios. De manera similar a lo reportado en la literatura, las RAM en el presente estudio fueron más frecuentes en pacientes ancianos, por su mayor uso en estos pacientes por su acción terapéutica.

Ver Figura 6 Porcentajes de efectos adversos asociados a CSP de acuerdo a la clasificación por órganos y sistema. El SOC Trastornos psiquiátricos es el de mayor interés porque representa la cantidad más alta de reportes, es el que se encuentra más afectado, comprendiendo un 49.9% que equivale a 2,490 notificaciones; el Suicidio consumado es el efecto adverso que presenta más notificaciones comprendiendo un 23.9% equivalente a 1,192 reportes, demostrando el especial interés y la urgencia del retiro del mercado del CSP y exponiendo de la misma manera que el equilibrio riesgo-beneficio no es favorable.

Los resultados nos indican la relación directa de CSP asociado a trastornos psiquiátricos y a otras patologías de interés para la farmacovigilancia, esto queda evidenciado a través de la Razón de Notificación de Proporcionalidad (PRR) con un valor adimensional de 4.3 obtenido a partir de la base de datos de VigiLyze, cálculo que se realizó de forma independiente por lo que no se muestra en el informe de investigación, su valor superior a la unidad nos indica que la proporción de notificaciones de Suicidio consumado junto al CSP es mayor de la esperada.

Tabla N°4. Cantidad de reportes de efectos adversos asociados a carisoprodol de acuerdo al termino preferente.

| Término preferente reportado (MedDRA) | Cantidad de notificaciones | Porcentaje |
|---------------------------------------|----------------------------|------------|
| PT: Suicidio consumado | 1,192 | 23.9% |
| PT: Sobredosis | 646 | 12.9% |
| PT: Dependencia de drogas | 470 | 9.4% |
| PT: Depresión | 101 | 2.0% |
| PT: Intoxicación | 100 | 2.0% |
| PT: Intento de suicidio | 74 | 1.5% |
| PT: Ideación suicida | 46 | 0.9% |

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

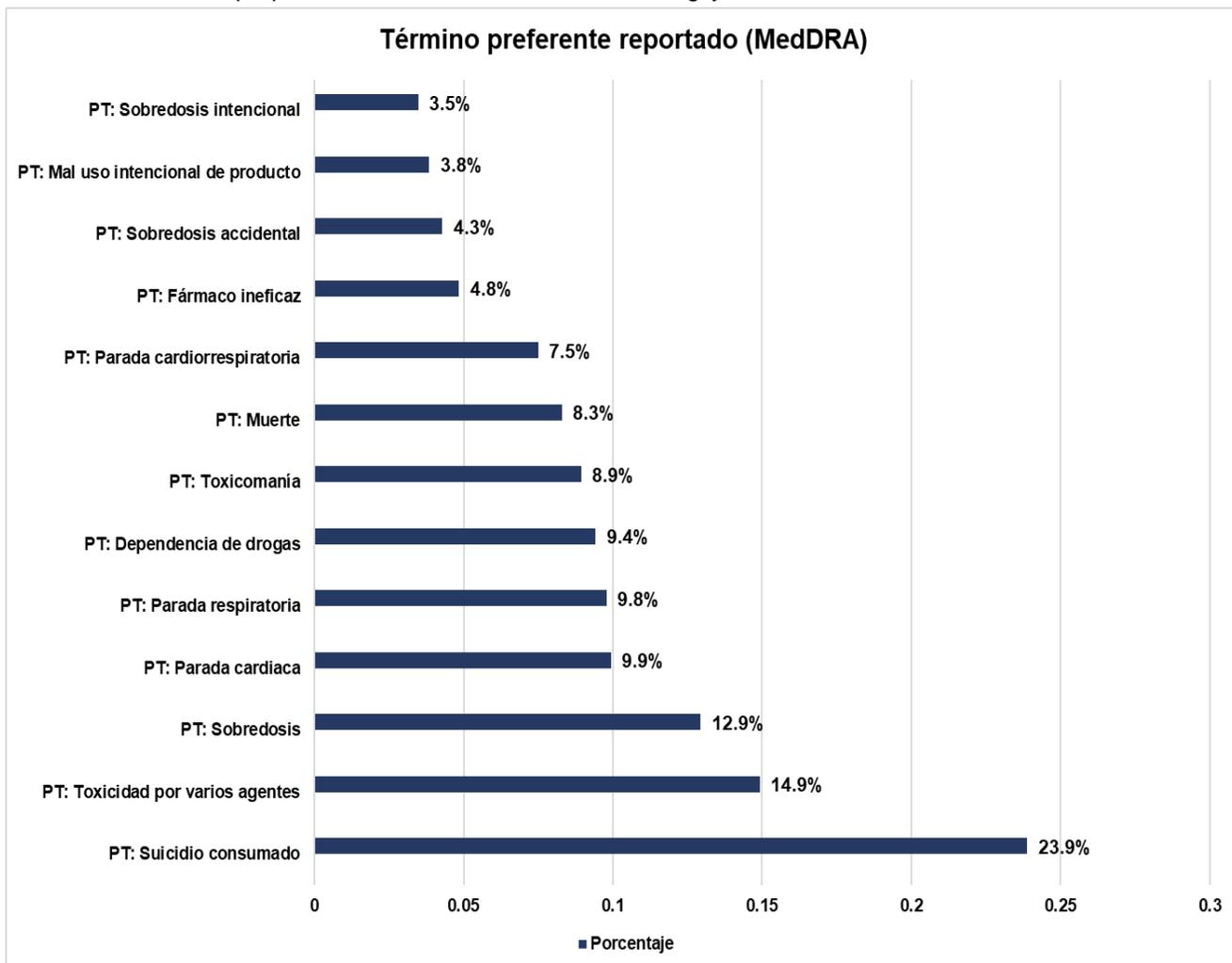


Figura N° 8 Porcentajes de efectos adversos asociados a carisoprodol de acuerdo al termino preferente.

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

El análisis de datos muestra la gravedad de las RAM asociadas al consumo de CSP, haciendo mayor énfasis en el suicidio consumado con un total de 1192 de reportes, el cual es el efecto adverso con más notificaciones de CSP, mostrando de esta manera la urgencia de su retiro del mercado nacional.

Tabla N°5. Seriedad de los efectos adversos presentados por el consumo de carisoprodol.

| Criterio de Gravedad | Cantidad de notificaciones | Porcentaje |
|--|-----------------------------------|-------------------|
| Muerte | 2,741 | 54.9% |
| Peligro de muerte | 96 | 1.9% |
| Causalidad/prolongación hospitalaria | 608 | 12.2% |
| Incapacitar | 105 | 2.1% |
| Anomalía congénita/defecto de nacimiento | 8 | 0.2% |
| Otra condición médicamente importante | 1,360 | 27.3% |

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

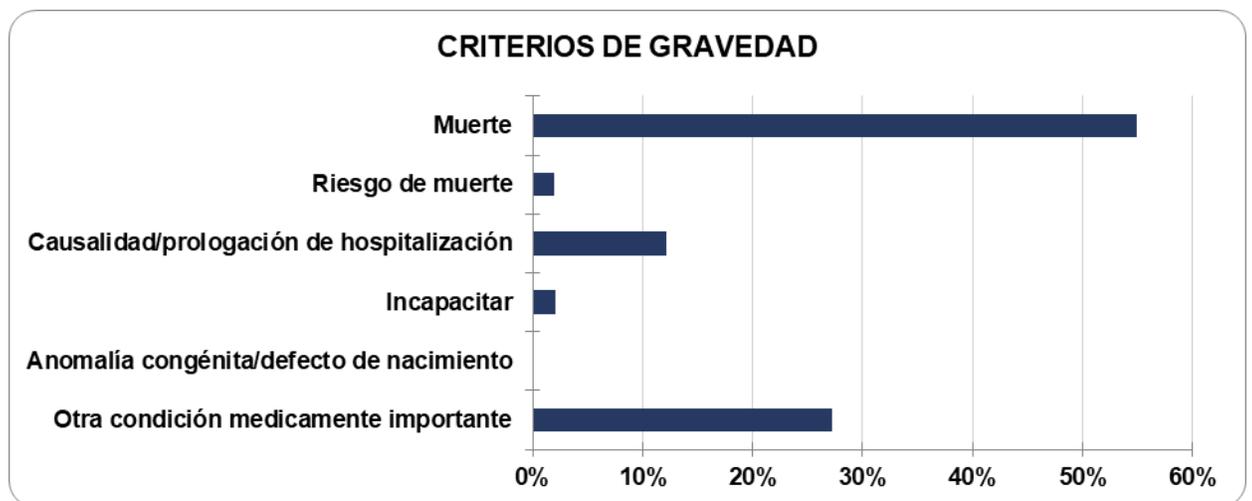


Figura N° 9 Porcentaje de notificaciones recopiladas por efecto adverso presentado por el consumo de carisoprodol

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

De igual manera se observa que con respecto a la seriedad de los efectos adversos corresponden a reacciones serias. Estas cifras están de acuerdo con

lo que corresponde al SOC y RAM perteneciente.

Ver figura 7 porcentaje de notificaciones recopiladas a través de los años, debido al consumo de CSP. Como es de esperar, cuando se dio el inicio de la comercialización del medicamento, las reacciones adversas eran poco notificadas, esto se puede deber a varios factores, entre los cuales podemos resaltar; el medicamento se abría paso en las ventas, no alcanzaba un consumo masivo, la falta de información al público para que este notificara en una plataforma virtual. Es así como en el paso de los años, es notorio el crecimiento de la cantidad de notificaciones por año, muestra la necesidad de evaluar el riesgo- beneficio que presenta el CSP, siendo prohibida su comercialización y catalogado como producto controlado en diferentes partes del mundo, es por ello que para el año 2022 vemos una baja en las notificaciones recopiladas.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. La evaluación del perfil de seguridad del carisoprodol puso de manifiesto la importancia de considerar el balance riesgo-beneficio de este medicamento. Al analizar los reportes de graves reacciones adversas en la base de datos mundial Vigilyze, se encontró una asociación directa entre el consumo de carisoprodol y trastornos psiquiátricos graves, incluyendo el suicidio consumado. Este riesgo potencialmente mortal para los pacientes que lo consumen, hace evidente la necesidad de retirar el carisoprodol del mercado salvadoreño.
2. La revisión de fuentes bibliográficas demuestra la asociación entre el consumo de carisoprodol como tratamiento terapéutico con un mayor riesgo de cometer suicidio.
3. El carisoprodol tiene una alta incidencia en los grupos de 18-44 y 45-64 años debido a su potencial de dependencia y abuso. Además, la base de datos muestra un interés significativo en los trastornos psiquiátricos y en el suicidio consumado como una RAM grave, por lo que se concluye que, debido a los criterios de seriedad, se debe tomar medidas para suspender la comercialización el principio activo carisoprodol en el país.
4. Se ha establecido una relación causal entre el uso de carisoprodol y el efecto adverso de suicidio consumado mediante la Razón de Notificación de Proporcionalidad (PRR), que arrojó un valor de 4.3. Este resultado indica que la proporción de notificaciones que contienen tanto carisoprodol como la RAM de suicidio consumado es significativamente mayor que la de otros fármacos en la base de datos.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

- 1 En base a la evidencia científica encontrada se recomienda efectuar a través de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) y el Centro Nacional de Farmacovigilancia, el correspondiente proceso para el retiro de los medicamentos que contienen el principio activo carisoprodol con registro sanitario activo, debido a las RAM graves que ocasiona.
- 2 Se hace un llamado al personal médico a ejecutar el proceso de retiro de tratamiento a los pacientes que consumen medicamentos con principio activo carisoprodol de manera gradual, ya que debido a la probabilidad de existir adicción puede generar síndrome de abstinencia.
- 3 Evaluar las posibles alternativas terapéuticas que sirvan de reemplazo para los pacientes que están en tratamiento con carisoprodol.
- 4 Al Centro Nacional de Farmacovigilancia se le sugiere capacitar tanto al personal de salud (médicos, químicos farmacéuticos, enfermería, otros.) como a la población en general, sobre la importancia de realizar notificaciones/reportes de efectos adversos provocados por medicamentos, para facilitar la identificación de señales, y así obtener el fortalecimiento de la farmacovigilancia a nivel nacional.

BIBLIOGRAFIA

1. Bramness JG, Furu K, Engeland A, Skurtveit S. Carisoprodol use and abuse in Norway. A pharmacoepidemiological study. *Br J Clin Pharmacol*. Agosto de 2007;64 (2): 210-8
2. Gupta M. Case Report: Carisoprodol Abuse in Adolescence. *Cureus* [Internet]. 17 de noviembre de 2020 [citado 28 de agosto de 2022]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/42358-case-report-carisoprodol-abuse-in-adolescence>
3. Carbonaro TM, Nguyen V, Forster MJ, Gatch MB, Prokai L. Carisoprodol pharmacokinetics and distribution in the nucleus accumbens correlates with behavioral effects in rats independent from its metabolism to meprobamate. *Neuropharmacology*. septiembre de 2020;174:108152.
4. Expediente Electrónico [Internet]. [citado 13 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/en-linea/expediente-electronico>
5. Conermann T, Christian D. Carisoprodol. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553077/>
6. Reeves R, Burke R. Carisoprodol: Abuse Potential and Withdrawal Syndrome. *Curr Drug Abuse Rev*. 1 de marzo de 2010;3(1):33-8.
7. Reeves RR, Burke RS, Kose S. Carisoprodol: Update on Abuse Potential and Legal Status. *South Med J*. noviembre de 2012;105(11):619-23.
8. Bramness JG, Skurtveit S, Gulliksen M, Breilid H, Steen VM, Mørland J. The CYP2C19 genotype and the use of oral contraceptives influence the pharmacokinetics of carisoprodol in healthy human subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. agosto de 2005;61(7):499-506.
9. Hollister LE. The Pre-Benzodiazepine Era. *J Psychoactive Drugs*. enero

de 1983;15(1-2):9-13.

10. Berger FM, Kletzkin M, Ludwig BJ, Margolin S. THE HISTORY, CHEMISTRY, AND PHARMACOLOGY OF CARISOPRODOL. Ann N Y Acad Sci. 15 de diciembre de 2006;86(1):90-107.
11. Bramness JG, Buajordet I, Skurtveit S. The role of pharmacoepidemiological studies in the market withdrawal of carisoprodol (Somadril®) in Europe, 167-172. Nor Epidemiol [Internet]. 2008 [citado 10 de agosto de 2022];18(2). Disponible en: <https://www.ntnu.no/ojs/index.php/norepid/article/view/29>
12. Chung H, Park M, Hahn E, Choi H, Choi H, Lim M. Recent Trends of Drug Abuse and Drug-Associated Deaths in Korea. Ann N Y Acad Sci. octubre de 2004;1025(1):458-64.
13. 2011 - Final Rule: Placement of Carisoprodol Into Schedule IV [Internet]. [citado 10 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/fed_regs/rules/2011/fr1212_10.htm
14. Vo KT, Horng H, Smollin CG, Benowitz NL. Severe Carisoprodol Withdrawal After a 14-Year Addiction and Acute Overdose. J Emerg Med. mayo de 2017;52(5):680-3.
15. Gatch MB, Nguyen JD, Carbonaro T, Forster MJ. Carisoprodol tolerance and precipitated withdrawal. Drug Alcohol Depend. junio de 2012;123(1-3):29-34.
16. Eleid MF, Krahn LE, Agrwal N, Goodman BP. Carisoprodol Withdrawal After Internet Purchase. The Neurologist. julio de 2010;16(4):262-4.
17. Abdelhafez H, Abd Rabou M. Carisoprodol (Somadril) induced histological and histochemical changes in renal cortex of pregnant rats and their fetuses. Egyptian Journal of Histology. 2019 Dec 11;0(0).
18. Davis GG, Alexander CB. A Review of Carisoprodol Deaths in Jefferson County, Alabama: South Med J. agosto de 1998;91(8):726-30.

19. A Near-Fatal Overdose of Carisoprodol (SOMA): Case Report. J Toxicol Clin Toxicol. enero de 2004;42(2):239-40.
20. EMA Guideline on the use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System (EV-DAS). Doc ref EMEA/106464/2006rev.1. Disponible en: <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/docs/10646406en.pdf>
21. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre Carisoprodol [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado el 6 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2005/ni_2005-13_carisoprodol/
22. Suspensión de comercialización de Carisoprodol (Mio-Relax, Relaxibys) [Internet]. Gob.es. [citado el 6 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI_2007-18_carisoprodol.htm
23. De Los Medicamentos Con Carisoprodol SDELRS. ALERTA DIGEMID N ° - 201 [Internet]. Gob.pe. [citado el 6 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Alertas/2016/ALERTA_04-16.pdf

ANEXOS

ANEXO N° 1. Tabla que muestra el Nivel de carisoprodol en sangre post mortem en 6 muertes relacionadas con carisoprodol. (11)

| Nivel | Caso 1 | Caso 2 | Caso3 | Caso4 | Caso5 | Caso6 |
|------------------|--------|--------|-------|-------|--------------|------------|
| CSP | 61.7 | 22.9 | 124.4 | 58.3 | 33.1 | 48.7 |
| MPB | 144.5 | 143.1 | 35.5 | 81.4 | 26.8 | 39.9 |
| Combinación | - | - | - | - | Alc 0.05% | DEX 8.5 |
| MPB/CAP Ratio | 2.3 | 6.2 | 0.3 | 1.4 | 0.8 | 0.8 |

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

Tal como señala Bramness, *et al.* Sobre la base de publicaciones y estudios posteriores, a la libre venta de CSP en el mercado, es que se corroboró el potencial de abuso de la droga, un mayor riesgo de accidentes de tránsito provocados por el deterioro psicomotor del paciente y los peligros de intoxicación. A partir de ello es que, la Agencia Noruega de Medicamentos concluyó que el balance beneficio-riesgo era negativo, con un retiro total del mercado de CSP el 1 de mayo de 2008. (11)