

Boletín Alertas de Farmacovigilancia 2011

Hospital San Juan de Dios

Servicio de Farmacia

Centro de Información de Medicamentos y Farmacoterapéutica

¿QUÉ ES UNA ALERTA?



Uno de los objetivos principales de la Farmacovigilancia es el de comunicar la información que surge producto de las señales generadas del reporte de sospechas de reacciones adversas o bien de los estudios clínicos que determinan riesgo/beneficio.

Cuando surge un número considerable de reportes de sospechas de reacción adversa a un medicamento en concreto en una o varias regiones, se genera una señal.

Una vez que se ha establecido la relación causal entre una reacción adversa y el medicamento producto de las señales generadas, las agencias reguladoras como FDA y Agencia Europea del Medicamento (EMA) emiten alertas de seguridad.

Una alerta constituye una información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta

A continuación, se presenta una revisión sobre las alertas más importantes emitidas por dos de las agencias reguladoras internacionales más importantes la FDA y la EMA.

Se aporta un breve resumen de las alertas emitidas según el mes en que fueron emitidas.

Si desean ampliación de una alerta en específico pueden escribir al correo electrónico:

farmacovigilanciahsjd@gmail.com



Una alerta se emite cuando se establece una relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta

ALERTAS EMITIDAS POR LAS AGENCIAS INTERNACIONALES EN EL 2011

ENERO:

1. Insulina y Pioglitazona

EMA emite alerta sobre el riesgo de falla cardiaca cuando se utiliza **insulina** combinado con **pioglitazona** y se solicita a los fabricantes de insulina en la Unión Europea que incluyan esta advertencia en sus prospectos.



2. Insulina Lantus

La FDA anuncia que seguirá con la investigación de la posible asociación entre la **insulina Lantus** y el riesgo de desarrollar cáncer debido al reporte de cuatro estudios clínicos desarrollados en el 2009, así mismo asegura que con la evidencia actual disponible no se puede asegurar tal asociación y por lo tanto se debe proseguir con la investigación de esta evidencia.

Se acuerda entre los fabricantes que haya un plan para manejar los riesgos potenciales en pacientes pediátricos.



3. Dronedarona

Se ha alertado de casos graves de hepatotoxicidad grave asociados al uso de **dronedarona** (Multaq®). La dronedarona es un antiarrítmico comercializado para el tratamiento de la fibrilación auricular. Tiene una estructura similar a la amiodarona.

La notificación de casos graves de hepatotoxicidad, incluidos dos que requirieron trasplante hepático, ha motivado la inclusión de este riesgo en la ficha técnica del producto. Aunque la complicación es rara, se recomienda vigilar las enzimas hepáticas, sobre todo durante los primeros seis meses de tratamiento.



CONTINUACIÓN DE LAS ALERTAS

FEBRERO:**1. Montelukast:**

EMA y FDA alertan sobre el reporte de reacciones de tipo psiquiátricas observadas en pacientes pediátricos que toman **Montelukast** y acuerda entre los fabricantes que haya un plan para manejar los riesgos potenciales en pacientes pediátricos.

2. Paracetamol (Acetaminofén):

Según una investigación hecha por la EMA debido a sospechas reportadas durante estudios clínicos epidemiológicos, demostró que no hay evidencia disponible que demuestre la relación entre el consumo de **paracetamol** en neonatos o su exposición durante el embarazo y el desarrollo de asma a temprana edad.

4. Bifosfonatos

El tratamiento con un **bifosfonato** durante más de 5 años se asocia a un aumento del riesgo de fracturas del fémur en mujeres de edad avanzada, aunque el riesgo absoluto es bajo, según un estudio observacional reciente. Estos hallazgos confirman los de estudios previos que el tratamiento prolongado con bifosfonatos se asocia a un aumento del riesgo de fracturas femorales atípicas y resaltan la necesidad de evaluar de manera cuidadosa el riesgo individual de fractura. Así, se debería reconsiderar su uso en los pacientes tratados, sobre todo en los que tienen un riesgo de fractura relativamente bajo y podría ser adecuado contemplar un descanso en pacientes seleccionados, sobre todo a partir de los 5 años de tratamiento.

MARZO:**1. Combinación de IECA y ARA II:**

Según las agencias internacionales la combinación de un IECA y un ARA II es cada vez más prescrita en pacientes sin una indicación clara y se asocia a un riesgo mayor de toxicidad renal en comparación con la monoterapia, principalmente aquellos pacientes de edad avanzada.

2. Abacavir:

La FDA emite alerta sobre la asociación del uso de Abacavir y un riesgo aumentado de eventos cardíacos como los infartos. La evidencia fue documentada después de una revisión de los estudios clínicos llevados a cabo años atrás en los cuales se estudiaba este medicamento.

**3. Inhibidores de bomba de protones:**

La FDA ha alertado que el uso prolongado de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) puede producir hipomagnesemia.

La FDA ha recibido más de 50 casos notificados de hipomagnesemia en pacientes tratados con IBP durante períodos prolongados, la mayoría durante más de un año. La hipomagnesemia puede dar lugar a tetania, arritmias y convulsiones. Mientras que se asegura que el uso a corto plazo de un IBP se asocia a un riesgo bajo.

Aunque no se conoce el mecanismo, se ha propuesto que el uso prolongado de un IBP podría disminuir la absorción intestinal de magnesio a través del transporte activo y la hipomagnesemia puede dar lugar a hipoparatiroidismo, hipocalcemia e hipopotasemia.

Antes de prescribir un IBP durante un período prolongado, la FDA recomienda que se debería considerar determinar el magnesio y de manera periódica durante el tratamiento. También sería recomendable la evaluación periódica en pacientes tratados de manera concomitante con **digoxina**, porque las concentraciones bajas de magnesio en estos pacientes aumenta el riesgo de efectos adversos graves. En los pacientes tratados con **diuréticos**, sobre todo tiacídicos, y en **diabéticos** también puede ser recomendable.

Días más tarde, la FDA emite una nueva alerta en la cual se indica que los IBP aumentan el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera, muñera principalmente en pacientes con osteoporosis recibiendo la medicación por más de un año.

4. Kaletra® (lopinavir/ ritonavir)

La FDA notifica sobre serios problemas renales, hepáticos y cardíacos en niños prematuros a los que se les suministró Kaletra® solución oral. Esta solución contiene alcohol y propilenglicol. Los problemas se deben principalmente a que los niños tienen una capacidad disminuida de eliminar el propilenglicol. Por este motivo se etiquetó el producto con la advertencia de no administrarlo a niños menores de 14 días.

ABRIL:**1. Benzocaína Gel:**

Se emite alerta para las personas que utilizan gel de benzocaína para uso oral utilizado para reducir el dolor, el cual es asociado a una rara pero seria condición llamada "metahemoglobinemia" y que reduce la cantidad de oxígeno que se transporta en la sangre. En muchos casos la metahemoglobinemia puede resultar en la muerte. Los casos de metahemoglobinemia sucedieron principalmente en niños menores de dos años.

MAYO:**1. Rosiglitazona:**

La FDA exige que en el etiquetado del producto Rosiglitazona (Avandia®) se indique que eleva el riesgo de ataque cardíaco. En setiembre del 2010 ya se había anunciado la restricción del uso de rosiglitazona para pacientes diabéticos tipo 2 que no pudieran controlar sus niveles de glucosa en sangre.

2. Drospirenona:

La FDA y EMA alertan sobre los resultados obtenidos en algunos estudios epidemiológicos en los cuales se reporta un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica venosa en usuarias de contraceptivos hormonales que contienen drospirenona en comparación con aquellas que toman anti-contraceptivos que contienen progestágeno o levonorgestrel.

**3. Bloqueadores beta adrenérgicos:**

Pacientes con EPOC en tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos pueden reducir la mortalidad y las exacerbaciones.

Aunque el tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos reduce la mortalidad en varias enfermedades cardiovasculares, en pacientes con EPOC se tiende a evitar su uso por el temor al broncoespasmo. Con los datos disponibles, en caso de considerarse indicado prescribir un bloqueador β -adrenérgico en un paciente con EPOC, parece prudente recomendar un cardioselectivo, inicialmente a dosis bajas y con atención a la función pulmonar y los síntomas.

4. ARA II

Los resultados de un estudio sobre la seguridad cardiovascular de los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) descartan la hipótesis de que estos fármacos aumenten el riesgo de infarto de miocardio.

Una revisión de la FDA concluyó que el tratamiento con ARA II no aumenta el riesgo del paciente de desarrollar cáncer. Esta revisión surgió para comprobar la hipótesis que se había establecido después de la publicación de un meta-análisis en el que se reportó un pequeño pero significativo

CONTINUACIÓN DE LAS ALERTAS

aumento del riesgo de cáncer en pacientes que tomaban ARA II en comparación con aquellos que tomaban una medicación distinta.

JUNIO

1. Simvastatina:

La FDA recomienda limitar el uso de la dosis máxima aprobada de simvastatina para disminuir los niveles de colesterol (80 mg) debido a un aumento de riesgo de daño muscular (miopatía). Se recomienda que esta dosis debe ser usada solo en pacientes que hayan tomado la medicación por más de 12 meses sin evidencia de miopatía. No se debe empezar el uso de simvastatina con dosis de 80mg en pacientes nuevos

2. Pioglitazona:

La FDA informa sobre el riesgo asociado al uso de pioglitazona por más de un año con el desarrollar cáncer de vejiga. Se le solicitó al fabricante especificar esta información en los prospectos de este medicamento. A raíz de este comunicado se suspendió la comercialización del producto en Francia y en Alemania.

3. Vereniciclina:

La FDA emite alerta sobre el producto vereniciclina (Champix®) un agonista parcial de los receptores nicotínicos de la acetilcolina para ayudar a la deshabituación del tabaco, ya que puede estar asociado a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Se solicitó al fabricante incluir esta precaución en los prospectos del producto y se sugiere que antes de prescribir el medicamento se haga un análisis del riesgo/beneficio ya que el fumado también es una causa del aumento de la enfermedad cardiovascular.

Además en octubre se emite otra alerta indicando de los posibles efectos neuropsiquiátricos que se puedan presentar con el uso de este medicamento.

4. Eritropoyetina:

La FDA, considera que un paciente con insuficiencia renal crónica es candidato al tratamiento con eritropoyetina siempre que sus niveles de hemoglobina sean menores a 10 g/dL.

El uso de eritropoyetina se debe valorar ante los posibles efectos beneficiosos antes de evitar transfusiones de sangre frente al riesgo cardiovascular. Y se estimula a que se prescriba la mínima dosis necesaria para evitar las evitar las transfusiones.



5. Valproato:

La FDA informa que los niños nacidos de madres que tomaron valproato durante el embarazo tienen un riesgo aumentado de tener un nivel cognitivo más bajo en comparación con niños que fueron expuestos a otros anticonvulsivantes. Se hace la advertencia de informar a mujeres en edad reproductiva que toman esta medicación sobre los riesgos asociados.

JULIO:

1. Bifosfonatos:

La FDA conduce una revisión sobre una alerta emitida en el Reino Unido a raíz de dos estudios epidemiológicos en los que se documentaba la asociación entre el uso de bifosfonatos y un aumento del riesgo de cáncer de esófago. La agencia determinó que a pesar de los reportes existentes los beneficios del bifosfonato oral en reducir los riesgos de fracturas serias en personas con osteoporosis son mayores que los riesgos potenciales a pesar de las alertas recibidas. Es importante destacar que el cáncer de esófago es raro, especialmente en mujeres.

2. Azul de Metileno y Linezolid:

Las agencias han recibido reportes de reacciones a nivel de Sistema Nervioso Central (SNC) a pacientes que han recibido azul de metileno o Linezolid y pacientes que tomen medicamentos que inhiban la recaptura de serotonina. A pesar de que el mecanismo de acción exacto es desconocido, el azul de metileno inhibe la acción de la monoamino oxidasa A, una enzima responsable de metabolizar la serotonina en el cerebro. Se dice que cuando se da azul de metileno a pacientes que tomen los inhibidores de recaptura de serotonina, los niveles de serotonina aumentan en el cerebro causando toxicidad lo cual es conocido como Síndrome Serotoninérgico. El Síndrome Serotoninérgico incluye síntomas como confusión, hiperactividad, problemas de memoria, sudoración excesiva, diarrea, entre otras.

4. Exenatida y Sitagliptina

Según las agencias internacionales la exenatida y la sitagliptina, dos hipoglucemiantes comercializados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y que actúan sobre el sistema hormonal de las incretinas pueden aumentar el riesgo de pancreatitis y de algunos tipos de cáncer.

Un análisis de las notificaciones recibidas por la FDA sobre exenatida y sitagliptina entre 2004 y 2009 ha mostrado que la tasa de notificación de pancreatitis era seis veces más alta con ambos fármacos que con otros tratamientos y la de cáncer de páncreas era tres veces más alta. Se ha demostrado que estos fármacos producen reducciones modestas de la hemoglobina glicosilada, pero no reducen las complicaciones de la diabetes ni la mortalidad cardiovascular. Las agencias expresan su preocupación al respecto y esperan más evidencias.

AGOSTO:

1. Fluconazol:

FDA emite alerta sobre varios reportes recibidos sobre el uso crónico a dosis altas (400-800 mg/día) de Fluconazol durante el primer trimestre embarazo, el cual puede estar asociado con malformaciones congénitas en niños. No hay riesgo asociado cuando se ha administrado esta medicación a bajas dosis (150mg) para tratar infecciones vaginales (candidiasis).

Basados en esta información, la categoría del Fluconazol durante el embarazo cambió de **C a categoría D**. Se mantiene la categoría C solo para el tratamiento dosis única de 150mg para la candidiasis vaginal.

2. Citalopram:

Se notifica que el antidepresivo citalopram no debe ser usado en dosis mayores de 40 mg por día debido a que puede causar cambios anormales en la actividad eléctrica del corazón, propiamente aumento del intervalo QT. Algunos estudios no muestran beneficio del tratamiento de la depresión a dosis mayores de 40 mg por día. Se han modificado las dosis recomendadas del producto y se ha incluido la información en el prospecto del producto.

3. Ácido Zoledrónico:

La FDA ha notificado una nueva contraindicación y ha incluido una nueva advertencia para el ácido zoledrónico que puede causar daño renal agudo y que inclusive en algunos casos se ha requerido diálisis y se ha contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 35 mL/min. Esta información se ha incluido en la ficha técnica del producto.



SETIEMBRE:

1. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y antiagregantes plaquetarios

Los pacientes tratados con un antidepresivo ISRS tipo fluvoxamina, sertralina, paroxetina y citaloprán, junto con un antiagregante plaquetario tras un infarto de miocardio tienen más riesgo de hemorragia principalmente digestiva.

OCTUBRE:

1. IECA

Un estudio observacional indicado por las autoridades reguladoras, se llevo a cabo con el fin de evaluar el riesgo de malformaciones en los niños de madres tratadas con IECAs durante el primer trimestre de embarazo. En dicho estudio se concluye que el tratamiento con IECA durante el primer trimestre de la gestación se asocia a un riesgo de teratogenia similar al de otros antihipertensivos. Anteriormente se conocía que el uso de IECA durante el segundo y tercer trimestre de embarazo está contraindicado a causa de riesgo de fetotoxicidad (oligohidramnios, retraso de crecimiento intrauterino, displasia renal e insuficiencia renal).

2. Dasatinib

LA FDA alerta que el medicamento utilizado para la leucemia (dasatinib) puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar, debido a casos reportados cuando el tratamiento se ha utilizado por un periodo mayor a un año. Se ha incluido esta información en la sección de alertas y precauciones de la ficha técnica del producto, así mismo se recomienda a los médicos evaluar el estado cardiopulmonar del paciente antes de prescribir dasatinib y también durante el tratamiento.

3. Tigeciclina

La tigeciclina (Tygacil®) no demostró ser superior a los antibióticos estándar para el tratamiento de infecciones graves, según los resultados de un estudio clínico reciente llevado a cabo por la compañía fabricante Eli Lilly. En este ensayo se demostró que la tigeciclina no era superior a otros antibióticos en términos de supervivencia en pacientes con sepsis severas o shock séptico.



Por este motivo, a partir del 25 de octubre la compañía fabricante anuncia el retiro del mercado de este medicamento en Europa y en Estados Unidos

4. Bloqueadores del factor de necrosis tumoral (FNT)

La FDA a solicitado a los fabricantes de los medicamentos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (infiximab, etanercept, adalimumab) que revisen los aspectos de seguridad de estos medicamentos principalmente para niños, adolescentes y adultos jóvenes (menores de 30 años) debido a una serie de reportes recibidos en esta agencia de usuarios de estos medicamentos que desarrollaron cáncer.

Se solicita estar alerta a nuevos casos para continuar con la investigación y lograr comprender las causas del cáncer en esta población usuaria de bloqueadores de FNT.

NOVIEMBRE:

1. Rosiglitazona (Avandia)

A partir del 17 de noviembre del 2011 se suspendió la comercialización de Rosiglitazona en los Estados Unidos.

2. Dabigatrán:

La FDA está evaluando reportes de sangrados serios en pacientes que toman dabigatrán con fibrilación atrial. Se esperan más reportes y resultados de estudios clínicos para hacer una conclusión más contundente y así poder determinar dónde están ocurriendo estos sangrados más frecuentemente.

3. Tibolona:

Los prospectos de Tibolona en Europa deben ser actualizados con la alerta de EMA que surge a partir de los estudios clínicos y epidemiológicos en los que se indica una asociación entre el uso de Tibolona y un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, cáncer de mama y cáncer de ovario.



DICIEMBRE:

1. Medicamentos para el déficit atencional e hiperactividad en adultos

Se llevo a cabo un estudio por parte de la FDA en la que se evaluó la seguridad cardiovascular de los medicamentos utilizados para el Déficit Atencional e Hiperactividad (anfetaminas y metilfenidato) debido a que muchos de estos agentes aumentan el ritmo

En el estudio no se encontró que estos medicamentos provocaran ataques cardiacos o muertes repentinas. Por lo que no ha sido necesario modificar las fichas técnicas de estos medicamentos y lo que se solicita es monitorear cambios en el ritmo cardiaco y la presión arterial de estos pacientes.

2. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)

Según reportes recibidos en las agencias reguladoras los ISRS utilizados durante el embarazo pueden producir hipertensión pulmonar del recién nacido. De momento la FDA no recomienda interrumpir el uso de ISRS durante el embarazo para el tratamiento de la depresión y que aún se considera prematuro tomar alguna medida regulatoria.

3. Simvastatina

En pacientes que toman Simvastatina la dosis no debe exceder los 20 mg por día cuando es coadministrado con **Amiodarona** (antes las dosis podían ser de hasta 40 mg)

4. Anticonvulsivantes

La Agencia Europea de Medicamentos emite alerta sobre el riesgo de disminución de la densidad mineral ósea entre las personas que toman por un tiempo prolongado **Lamotrigina, Carbamazepina, Fenobarbital, Primidona y Valproato**. Se exige incluir este nuevo evento adverso en el prospecto de los productos mencionados anteriormente.

5. Rosuvastatina

La EMA reporta alerta sobre algunos casos de ginecomastia en pacientes tomando esta medicación, aunque es un evento adverso poco frecuente, se generó una señal en la base de datos de Farmacovigilancia Europea por un número inusual de reportes.

Las Alertas puedan ser encontradas en las siguientes direcciones:

1. **FDA: Drugs– Drug Safety Communications**
http://www.fda.gov/Drugs/Drug_Safety

2. **European Medicines Agency: Pharmacovigilance– Monthly Reports**
<http://www.ema.europa.eu>

3. **Instituto Catalán de Farmacología: Noticias del Butlletí Groc**
<http://www.icf.uab.es/es/index.html>

