

Reportes recientes en Farmacovigilancia

Dr. Juan Pablo García

Magister en Farmacología Clínica
Docente Asistente de Farmacología
Facultad de Medicina CLAEH



Resumen: *Continuamente se detectan efectos adversos desconocidos potencialmente graves, muchas veces en fármacos que no son nuevos.*

Cuando un medicamento comienza su fase de comercialización, contamos con información clínica que luego puede no coincidir con lo que es observado en su utilización real en la práctica clínica.

Todo esto se refleja en problemas de seguridad y en la nueva información que se va incorporando durante la vida de un medicamento.

Este proceso es el cometido de la farmacovigilancia.

En el presente artículo se presentan algunos de los principales reportes de farmacovigilancia que han sido publicados en los últimos 2 años.

Palabras clave: Medicamentos, riesgo/beneficio, reacción adversa, alertas.

Abstract: *Continually are detected unknown potentially serious adverse effects, often with drugs that are not new.*

When a drug begins its marketing phase, we have clinical information that then may not match what is after observed in their use in clinical practice.

All this is reflected in security issues and new information to be incorporated during the life of a drug.

This process is the role of pharmacovigilance.

In this article we present some of the main pharmacovigilance reports, that have been published in the last 2 years.

Keywords: Medications, risk/benefit, adverse reactions, alerts.

Introducción

Los medicamentos o agentes biológicos pueden generar una respuesta nociva y no buscada cuando son utilizados con fines terapéuticos.

La farmacovigilancia estudia, identifica, evalúa y previene los riesgos relacionados a los medicamentos, luego de su comercialización.

En el presente artículo, como lo hemos realizado en trabajos anteriores, se detallan los principales eventos reportados internacionalmente en el periodo 2011-2012.

De la selección y análisis de esas principales alertas de farmacovigilancia, hemos comprobado que la toxicidad de los medicamentos sigue siendo una cuestión prioritaria y preocupante.

Los fármacos para los que se han detectado los principales efectos adversos desconocidos y, en algunos casos, potencialmente graves no son fármacos nuevos. Aunque parezca contradictorio no debería llamarnos la atención que cada día se planteen nuevas dudas sobre fármacos que en teoría ya han sido evaluados.

El perfil de reacciones adversas de un medicamento y la información sobre su seguridad clínica están en permanente

actualización desde el inicio de la comercialización hasta que podemos considerar a éste como un veterano de la práctica clínica.

Cuando un medicamento comienza su fase IV o “de comercialización” cuenta con información clínica que procede fundamentalmente de resultados de ensayos clínicos. Esto significa que su eficacia y seguridad ha sido evaluada en unos cuantos cientos, en ocasiones miles, de pacientes, seleccionados, bajo condiciones controladas en estudios de duración limitada. Estas circunstancias frecuentemente no coinciden con las que acompañan su utilización real en la práctica clínica, tanto por los pacientes que los van a utilizar, como por las condiciones terapéuticas en las cuales se van a desempeñar.

Por lo tanto, los ensayos clínicos son la mejor herramienta de la que disponemos para conocer los efectos y la eficacia de un tratamiento, pero indudablemente no tienen la misma representación en cuanto a las potenciales reacciones adversas. Esto ocurre no sólo porque la eficacia y la seguridad son dos dimensiones diferentes, sino porque no se pueden medir y valorar de la misma manera. De esta forma, cabe esperar que la eficacia a corto o a medio plazo se mantenga, sin embargo, no es así en el caso de las reacciones adversas, ya que en estudios a corto o mediano plazo, con un número más o menos reducido de pacientes, sólo podremos detectar

E-mail: jpg@montevideo.com.uy

las reacciones adversas que son frecuentes y que tienen tiempo de latencia corto.

Todo esto se refleja en los problemas de seguridad y la nueva información que a su respecto se va incorporando durante la vida de un medicamento. Todos estos nuevos datos de seguridad deben ser identificados, evaluados y finalmente incorporados a la valoración del balance riesgo/beneficio del fármaco. La evaluación permanente de este balance puede concluir en varias alternativas, desde la incorporación de una nueva reacción adversa, interacción, contraindicación, etc., a la información disponible sobre la alternativa terapéutica concreta, hasta la suspensión de su comercialización.

Este proceso no es ni más ni menos que el cometido de la farmacovigilancia, con el cual todos debemos estar comprometidos. Reportar sospechas de reacciones adversas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia sólo redundará en mayor seguridad para nuestros pacientes y la comunidad entera.

Atomoxetina

Incremento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca

La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina con indicación en el tratamiento del déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En octubre de 2011, Eli Lilly Canada Inc en colaboración con la agencia canadiense (Health Canada) informaban sobre el **incremento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca** en pacientes tratados con atomoxetina y establecían su **contraindicación** en pacientes con afecciones cardiovasculares moderadas a severas, hipertensión arterial o cualquier afección que pudiese verse afectada por el incremento de la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

En febrero de 2012 las agencias de Australia y del Reino Unido (*Therapeutic Goods Administration* (TGA) y *The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) respectivamente) también alertaron sobre esta eventualidad. LA MHRA directamente aconsejó no utilizar el fármaco en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves.^(2, 3)

Una revisión reciente de los datos de ensayos clínicos en niños y adultos con TDAH mostraron incrementos medios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca con atomoxetina (presión arterial: <5 mm Hg, pulso: <10 latidos por minuto). Aproximadamente un 6-12% de los niños y adultos estudiados presentaron cambios clínicamente significativos en los valores de presión arterial (≥ 15 -20 mm Hg) o del ritmo cardíaco (más de 20 latidos por minuto), o ambos. El incremento de estos valores habría sido progresivo en el 15 al 32% de los pacientes.

Debe tenerse especial precaución si se prescribe atomoxetina a pacientes con condiciones médicas subyacentes que podrían agravarse por el aumento en la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca (HTA, taquicardia o enfermedad cardio o cerebrovascular) así como también en pacientes con antecedentes familiares, o con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT.

Estas agencias recomiendan que previo al inicio del tratamiento se realice una evaluación cardio y cerebrovascular así como un control rutinario de la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el tratamiento y especialmente durante los primeros meses de tratamiento o tras el aumento de la dosis.

Cabe destacar que en el 2006 este fármaco ya había sido sometido a revisión por la MHRA, momento en el cual ratificaba el balance riesgo/beneficio positivo para el fármaco pero también advertía sobre potenciales alteraciones del ritmo cardíaco y la prolongación del intervalo QT.

En ese entonces recordaba además que la información relacionada con el aumento del riesgo de convulsiones, pensamientos y conductas suicidas y lesión hepática severa, reflejaba con exactitud los datos disponibles.^(4, 5)

Bevacizumab

Retiro de indicación

Health Canada, en noviembre de 2011, suspende a bevacizumab (Avastin) la indicación de tratamiento de cáncer de mama metastásico en combinación con paclitaxel (sin afectar los demás usos aprobados para el fármaco).⁽⁶⁾

La indicación eliminada estaba aprobada con la condición de que el fabricante realizara estudios adicionales para verificar el beneficio clínico del fármaco en la misma.

Cabe recordar que en diciembre de 2010 el Comité de la Agencia Europea de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) retiró la indicación de uso en cáncer de mama tras considerar que el balance riesgo/beneficio de bevacizumab en combinación con docetaxel resultaba negativo. Sin embargo, mantuvo esta indicación en asociación con paclitaxel ya que a su entender los datos disponibles demostraban de manera convincente su eficacia en prolongar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama sin que se afectara negativamente la supervivencia global.⁽⁷⁾

En USA, Bevacizumab en combinación con quimioterapia, fue aprobado en febrero de 2008 bajo el programa de aprobación acelerada de la FDA, basándose en los resultados de un ensayo clínico conocido como "E2100", desarrollado en pacientes que no habían recibido quimioterapia para su cáncer de mama metastásico HER2-negativo.

En julio de 2010, después de revisar todos los datos disponibles, un comité consultivo independiente de la FDA, integrado principalmente por oncólogos, votó 12-1 para eliminar la indicación de cáncer de mama de la etiqueta de Avastin.

Los estudios clínicos adicionales mostraron sólo un pequeño efecto sobre la "supervivencia libre de progresión", sin evidencia de una mejoría en la supervivencia global o un beneficio clínico para los pacientes, suficiente para compensar los riesgos. El pequeño aumento de la "supervivencia libre de progresión" refleja un efecto pequeño y temporal para frenar el crecimiento del tumor.

Los estudios clínicos demostraron que el bevacizumab no prolonga la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama o proporciona un beneficio suficiente en la progresión de la enfermedad para contrarrestar sus potenciales

efectos adversos (hipertensión arterial, sangrado y hemorragias, lesiones ulcerosas en el cuerpo, incluso en nariz, estómago e intestinos, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca).⁽⁸⁾

Citalopram y escitalopram

Prolongación del intervalo QT

Citalopram, una mezcla racémica de R y citalopram S, es un ISRS indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo.

Escitalopram es el enantiómero S del citalopram y tiene indicación en episodios depresivos mayores, trastornos de pánico con o sin agorafobia, trastorno de ansiedad social (fobia social), trastorno de ansiedad generalizada y trastorno obsesivo compulsivo.

En diciembre de 2011, la MHRA publica en su boletín Drug Safety Update que citalopram y escitalopram pueden determinar, de manera dosis dependiente, una prolongación del intervalo QT por lo cual no deben prescribirse a pacientes con síndrome de QT largo congénito, prolongación del intervalo QT preexistente, o en combinación con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT y deben además corregirse los posibles trastornos electrolíticos (potasio y magnesio) existentes antes de iniciar el tratamiento. Pacientes metabolizadores lentos del CYP2C19, o aquellos que se

encuentren en tratamiento con inhibidores del CYP2C19 tampoco deben recibir dosis de citalopram >20 mg/día.⁽⁹⁾ Se redujeron las dosis máximas diarias de ambos fármacos quedando para citalopram en adultos: 40 mg, mayores de 65 años y pacientes con insuficiencia hepática: 20 mg. Para escitalopram: mayores de 65 años: 10 mg/día.

En tanto, en enero y marzo de 2012 la Food and Drug Administration (FDA)^(10, 11) y Health Canada⁽¹²⁾ hicieron lo propio anunciando que no deben emplearse dosis de citalopram >40 mg/día. Justificaban este ajuste no solo a la prolongación del intervalo QTc sino también a que en ensayos clínicos dosis mayores no han demostrado una mayor eficacia en el tratamiento de la depresión. Los pacientes con insuficiencia cardíaca, bradiarritmias, o aquellos que reciben medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT se debe considerar para más frecuente monitorización del ECG debido al mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes.

Todas las agencias recomiendan que previo a la prescripción de citalopram y escitalopram, especialmente en dosis elevadas, se debe valorar adecuadamente el balance riesgo/beneficio en pacientes con factores de riesgo pre-existentes de prolongación del intervalo QT, incluyendo pacientes con bradicardia significativa, IAM reciente, o insuficiencia cardíaca descompensada.

Además, la presencia de palpitaciones, vértigo, síncope o convulsiones durante el tratamiento requieren de una evaluación cardíaca completa con el objetivo de excluir una

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com



La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Contactenos:
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com



potencial arritmia cardíaca maligna o una prolongación del intervalo QTc >500 milisegundos, si la duración del intervalo QTc se encuentra entre 480 y 500 ms se debe considerar la reducción de la dosis o la retirada gradual del fármaco.

Meprobamato

Retiro del mercado Europeo

El meprobamato es un carbamato utilizado para el tratamiento a corto plazo de los estados de ansiedad o trastornos músculo-esqueléticos con contractura o espasmo muscular doloroso.

En enero de 2011, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la suspensión de todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contienen meprobamato para uso oral en la Unión Europea (UE). Esta decisión se basa en que para la agencia el riesgo de ocurrencia de efectos secundarios graves en el sistema nervioso central, son mayores que sus beneficios.

El retiro de todas las presentaciones que contienen meprobamato se realizará de forma gradual dentro de los 15 meses siguientes a la decisión de la Comisión Europea.⁽¹³⁾

Esta revisión de seguridad se inició luego de que las autoridades francesas anunciaran, en julio de 2011, su intención de suspender la comercialización de todas las presentaciones orales con meprobamato en su formulación.

La EMA realizó una revisión del fármaco y consideró que se corría el riesgo de efectos secundarios graves y potencialmente mortales, estos riesgos se incrementan debido al peligro de sobredosis no intencional debido al estrecho rango terapéutico que el fármaco presenta (distancia entre dosis mínima eficaz y dosis máxima terapéutica –o mínima tóxica).

Meprobamato posee potencial adictivo y existe un riesgo real de efectos secundarios graves y fatales si su administración se interrumpe de manera brusca tras su empleo por tiempo prolongado.

LA MHRA del Reino Unido, en el año 2008 ya había determinado la retirada gradual de meprobamato en todas sus presentaciones.⁽¹⁴⁾

En el 2007, la EMA había solicitado el retiro del mercado del carisoprodol (meprobamato es el principal metabolito activo del carisoprodol).⁽¹⁵⁾

Desde enero de 2012, la Drug Enforcement Administration (DEA) de EEUU ha puesto al carisoprodol y sus sales, isómeros o sales de isómeros, en una categoría de la Lista IV de la Ley Federal de Sustancias Controladas. Varios Estados de EEUU trataban ya al carisoprodol como una sustancia controlada de acuerdo con las leyes de su estado.⁽¹⁶⁾

Calcitonina

Restricción de uso y posible retirada del mercado

La calcitonina es una hormona que inhibe la resorción ósea tras su administración por vía parenteral o por pulverización intranasal. Los preparados parenterales están indicados en la prevención de la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, en enfermedad de Paget y en hipercalcemia maligna. Los preparados para administración intranasal están indicados en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.

Tras una revisión del balance riesgo/beneficio, los datos indicaron la existencia de un ligero aumento en el riesgo de aparición de nuevos tumores tras tratamientos prolongados con calcitonina. Este hecho, sumado a la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas más seguras, hizo que el comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP) desaconsejara su empleo intranasal para el tratamiento de osteoporosis.⁽¹⁷⁾

El análisis de todos los datos disponibles ha mostrado que, aunque el número de casos de tumores identificados fue bajo, existe un ligero incremento del riesgo de tumores en pacientes que recibieron durante un tiempo prolongado calcitonina, sin que se haya asociado a un determinado tipo de tumor. El riesgo absoluto en comparación con los pacientes que recibieron placebo osciló entre el 0,7% y el 2,4% en los ensayos clínicos realizados a largo plazo con la calcitonina intranasal.

Teniendo la eficacia relativa de la calcitonina en comparación con otros tratamientos disponibles para reducir el

riesgo de fracturas vertebrales en la osteoporosis postmenopáusica, el CHMP ha concluido que los beneficios del uso de calcitonina en esta indicación no superan los riesgos. Por tanto, ha recomendado que la solución para pulverización intranasal, únicamente indicada para el tratamiento de la osteoporosis, sea retirada del mercado.

Para el resto de las indicaciones autorizadas, enfermedad de Paget, prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina e hipercalcemia causada por cáncer, el balance beneficio-riesgo de calcitonina por vía parenteral permanece favorable, pero se recomienda que el tratamiento se limite al periodo de tiempo más corto posible.

Para el tratamiento de la enfermedad de Paget se recomienda limitar el uso de calcitonina parenteral a una segunda línea de tratamiento en pacientes que no respondan a tratamientos alternativos o para aquellos en los que estos tratamientos no son adecuados (por ejemplo, en aquellos con insuficiencia renal grave). El tratamiento no debe superar los 3 meses, a menos que se den circunstancias excepcionales, en las que el tratamiento puede ser ampliado a 6 meses. La repetición intermitentemente del tratamiento puede valorarse si los beneficios potenciales superan los riesgos.

Para la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, como en el caso de pacientes con fracturas osteoporóticas recientes, el tratamiento con calcitonina parenteral deberá limitarse a 2 o 4 semanas.

Si bien aún resta la decisión final de la Comisión Europea, algunas agencias nacionales han comenzado a adoptar medidas precautorias. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED) ha recomendado no iniciar nuevos tratamientos y revisar los tratamientos en curso en pacientes con osteoporosis, valorando posibles alternativas terapéuticas.⁽¹⁸⁾

Finasteride y Dutasterida

Cáncer de próstata de alto grado⁽¹⁹⁾

En marzo de 2012, la agencia Canadiense Health Canada informa que los pacientes tratados con finasteride o dutasterida pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata de alto grado (forma grave de cáncer de próstata). El cáncer de próstata de alto grado es poco frecuente, y el aumento del riesgo observado con los medicamentos finasteride y dutasterida se considera todavía muy pequeño.

La nueva información de seguridad se basa en una revisión llevada a cabo por esta agencia de dos grandes estudios clínicos internacionales: *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) y el *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE). Ambos estudios mostraron que el uso diario por más de 4 años de finasteride (5 mg) y dutasterida en hombres de 50 años o más se asoció con un riesgo pequeño, pero estadísticamente significativo, de aumento de cáncer de próstata de alto grado. La presentación de finasteride de 1 mg no fue incluida en estos ensayos, pero no puede descartarse un potencial riesgo.

El propósito de los ensayos clínicos fue aportar pruebas en apoyo de un nuevo uso para el finasteride y dutasteri-

da: para prevenir el cáncer de próstata. Ambos ensayos mostraron que los posibles beneficios de estos fármacos en la prevención de cáncer de bajo grado de próstata son pequeños en relación con el riesgo de desarrollar cáncer de alto grado de próstata. Finasteride y dutasterida no están aprobados para la prevención del cáncer de próstata en Canadá.

Ranelato de Estroncio

Riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves⁽²⁰⁾

El ranelato de estroncio está autorizado desde 2004 en la UE para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Tras la publicación en Francia de un estudio en el cual se identificaron 199 reacciones adversas graves, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha revisado el balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio. Aproximadamente el 50% de los casos descritos en este estudio correspondían a tromboembolismo venoso (TEV) y 25% a reacciones dermatológicas, RAMs ya conocidas para este fármaco.

El riesgo de TEV se identificó en ensayos clínicos y las reacciones dermatológicas graves DRESS (del inglés *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), fueron notificadas tras su comercialización.

Después de la revisión de toda la información disponible se ha concluido que el riesgo de aparición de TEV es mayor en pacientes con antecedentes de TEV, pacientes inmovilizados y en pacientes de edad avanzada tratados con ranelato de estroncio.

Como consecuencia, se ha contraindicado el fármaco en pacientes con TEV actual o previo, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, así como aquellos que presenten inmovilización temporal o permanente.

Las reacciones dermatológicas graves son de baja incidencia. Aunque se recuerda que el período de mayor riesgo de aparición de SSJ o NET es en las primeras semanas de tratamiento, en el caso de DRESS es en las 3-6 primeras semanas.

Teniendo en cuenta estas conclusiones y restricciones de uso, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda:

- Suspender y no iniciar nuevos tratamientos con ranelato de estroncio en pacientes con TEV o antecedentes personales del mismo.
- Suspender el tratamiento en pacientes que se encuentren inmovilizados de forma temporal o permanente.
- Valorar la necesidad de continuar este tratamiento en pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV.
- Informar a las pacientes, particularmente al inicio del tratamiento, sobre la posible aparición de reacciones dermatológicas graves y de sus signos y síntomas con objeto de facilitar su detección precoz.
- En el caso de aparición de síntomas de reacción de hipersensibilidad grave, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente y no reiniciarse en ningún momento.

Tabla 1. Limitación en dosis de estatinas		
Estatina	Inhibidor de la proteasa	Recomendación
Atorvastatina	Tipranavir + ritonavir Telaprevir	Contraindicada
	Lopinavir + ritonavir	Precaución y emplear mínima dosis posible de atorvastatina.
	Darunavir + ritonavir Fosamprenavir Fosamprenavir + ritonavir Saquinavir + ritonavir	Atorvastatina: Dosis máx. 20 mg/día.
	Nelfinavir	Atorvastatina: Dosis máx. 40 mg/día
	Rosuvastatina	Atazanavir ± ritonavir Lopinavir + ritonavir
Simvastatina	HIV inhibidores de la Proteasa Boceprevir Telaprevir	Contraindicada

Estatinas

Retiro de advertencia, nuevas interacciones y reacciones adversas

La FDA ha decidido retirar de los prospectos de las estatinas la recomendación de realizar un control periódico de la función hepática mientras dure el tratamiento. Ahora únicamente se recomienda que se determine la función hepática antes de iniciar el tratamiento y luego acorde a la evolución clínica. La FDA ha concluido que el daño hepático grave con estatinas es un evento raro e impredecible, y que el seguimiento rutinario y periódico de las enzimas hepáticas no resulta eficaz en la detección o prevención de este evento adverso grave.

Nuevos eventos adversos, no graves y usualmente reversibles, han sido agregados a los prospectos: trastornos cognitivos (pérdida de memoria, confusión), elevación de los niveles de glucosa sanguínea y de la hemoglobina glucosilada (HbA1c). La FDA continúa creyendo que los beneficios cardiovasculares de las estatinas superan estos pequeños riesgos crecientes.

Se actualizaron además las interacciones farmacológicas con fármacos antivirales inhibidores de la proteasa para VIH y hepatitis C (VHC), ya que su administración conjunta puede incrementar los niveles plasmáticos de las estatinas y en consecuencia el riesgo de miopatías, en especial rhabdomiólisis.⁽²¹⁾

Aún no se han validado los resultados de un estudio sobre la interacción entre atorvastatina y lopinavir/ritonavir por lo que se eliminó la precaución de emplear dosis máxima de 20 mg de atorvastatina cuando se administra conjuntamente con lopinavir/ritonavir. Mientras la validación de este estudio esté pendiente se debe emplear la menor dosis necesaria de atorvastatina.

Los inhibidores del CYP3A4 aumentan significativamente los niveles plasmáticos de lovastatina y simvastatina.

El itraconazol puede aumentar hasta 20 veces la concentración de lovastatina y 13 veces la de simvastatina y por consiguiente el riesgo de causar rhabdomiólisis.

Por lo tanto, es de esperarse que otros inhibidores de CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, los inhibidores de proteasa del VIH y del VHC aumenten significativamente la exposición a lovastatina y simvastatina. Por lo tanto, se contraindica la administración concomitante de lovastatina y simvastatina con IP del VIH o del VHC (boceprevir y telaprevir).⁽²²⁾

La asociación de inhibidores de proteasa del VIH de lopinavir/ritonavir con atazanavir/ritonavir aumenta hasta tres veces la exposición a la rosuvastatina, por lo que se debe limitar a 10 mg. (Ver Tabla 1)

Drospirenona

Riesgo de trombosis⁽²³⁾

El 10 de abril de 2012, la FDA completó su análisis sobre nuevos estudios observacionales (epidemiológicos) realizados en relación al riesgo de desarrollar trombosis venosa con ACOs con drospirenona (progestágeno sintético).

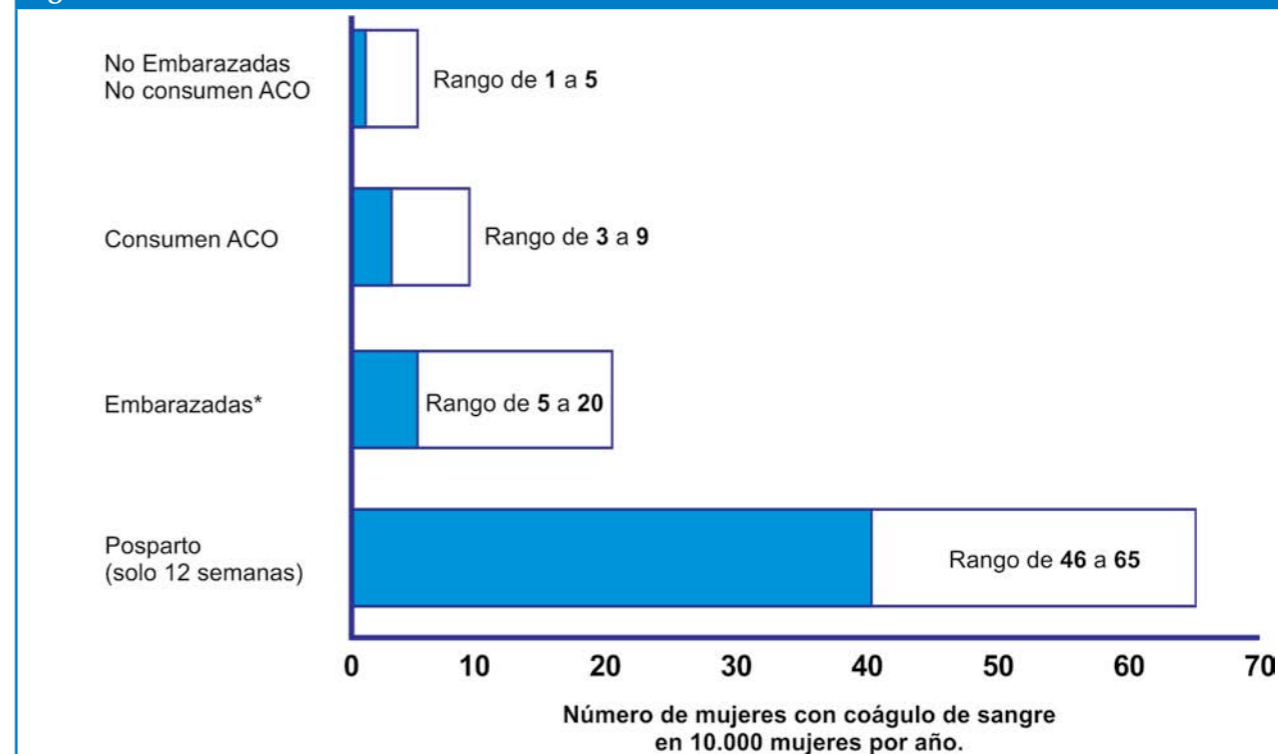
La FDA ha concluido que los ACOs con drospirenona pueden asociarse con un incremento en el riesgo de trombosis en relación con otros progestágenos.

Los estudios examinados no proporcionaron estimados uniformes sobre el riesgo comparativo de trombosis entre los ACOs con y sin drospirenona. Además, estos estudios tampoco tomaron en cuenta los potenciales factores de riesgo que podían presentar las pacientes para el desarrollo de trombosis con la administración de ACOs. Por estas razones, no está claro si el incremento en el riesgo de trombosis en algunos de los estudios epidemiológicos se debe en efecto al contenido de drospirenona.

Algunos de estos estudios indican un incremento de hasta el triple en el riesgo de trombosis con productos que contienen drospirenona en comparación con ACOs con otro progestágeno, en tanto otros estudios epidemiológicos no encontraron ningún riesgo adicional de trombosis con productos que contienen drospirenona.

Más allá del incremento en el riesgo detectado por estos estudios debemos poner en perspectiva el tema. El riesgo

Figura 1. Probabilidad de desarrollar trombosis



* Datos basados en duración real del embarazo en los estudios de referencia. Basado en un modelo de hipótesis que la duración del embarazo es de nueve meses, la tasa es de 7 a 27 por 10.000 mujeres por año.

Riesgo de trombosis en mujeres no embarazadas y que no toman ACOs; entre las que toman ACOs; embarazadas, y mujeres en el puerperio. Por ejemplo: Si se hace un seguimiento durante un año a 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no usan pastillas anticonceptivas, de 1 a 5 de ellas desarrollarán un coágulo de sangre. La FDA ha emitido comunicados respecto a este tema en mayo, septiembre y octubre del 2011. Es de esperar nuevos comunicados sobre este tema una vez que la Agencia de por concluida la investigación sobre este tema.

de desarrollar una trombosis venosa debido a ACOs es, obviamente, mayor en mujeres que toman anticonceptivos que en quienes no los toman, pero en quienes toman ACOs el riesgo sigue siendo menor que el que ocurre durante el embarazo y el puerperio (Ver Figura 1).

Quetiapina

Señal de seguridad emergente

En diciembre de 2011, Medsafe de Nueva Zelanda informó que se debe considerar a la quetiapina como una potencial causa de cardiomiopatía de etiología inexplicable y que el tratamiento debe suspenderse de inmediato si aparecen indicios de esta afección en pacientes bajo tratamiento con este fármaco.

La quetiapina está estructuralmente relacionada con la clozapina y la olanzapina. Clozapina ha sido previamente asociada con casos de miocarditis y cardiomiopatía.

El mecanismo biológicamente plausible para esta asociación no ha sido aún confirmado, sin embargo, algunos autores han sugerido que, al igual que con la clozapina, esta se deba a fenómenos de hipersensibilidad. Quetiapina también puede tener un efecto indirecto sobre el desarrollo de la cardiomiopatía, causando obesidad y diabetes.⁽²⁴⁾

Una señal es la información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando dicha relación es desconocida o no está bien documentada. Una señal de seguridad o alerta se refiere a una inquietud acerca de un exceso de eventos adversos comparados con los que podrían ser esperados a estar asociados con el uso de un producto.

Las señales generalmente indican la necesidad de futuras investigaciones, las cuales pueden conducir o no a la conclusión de que el medicamento causó el evento. Después que una señal es identificada, adicionalmente debe ser evaluado si esta señal representa un riesgo potencial en la seguridad, y si otras acciones deben ser tomadas.⁽²⁵⁾

Pramipexol

Posible riesgo de insuficiencia cardíaca⁽²⁶⁻²⁸⁾

La FDA ha informado recientemente sobre la posibilidad de un riesgo mayor de insuficiencia cardíaca con pramipexol, aunque se requiere de un estudio adicional de los datos disponibles.

Esta evaluó un análisis combinado de pruebas clínicas aleatorias y descubrió que la insuficiencia cardíaca es más

frecuente en pacientes bajo tratamiento con pramipexol que con un placebo; sin embargo, estos resultados tienen valor limitado desde el punto de vista estadístico.

Debido a fuertes limitaciones en los dos estudios publicados, no se puede determinar fehacientemente si pramipexol aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca.

Resulta difícil de explicar los resultados de uno de los estudios, el cual indica un mayor riesgo de insuficiencia

cardíaca durante los primeros tres meses de terapia, ya que se considera que por lo general, la insuficiencia cardíaca surge crónicamente.

La FDA ampliará la información en cuanto se cuente con mayores datos, en tanto no se recomiendan cambios en la prescripción.

Artículo recibido: 11/2012

Aprobado para publicar: 02/2013

Bibliografía

1. Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 21 October 2011 (www.hc-sc.gc.ca).
2. Medicines Safety Update Vol.3, No. 1, February 2012 (www.tga.gov.au).
3. Drug Safety Update, January 2012, Volume 5, issue 6, A1, MHRA, (www.mhra.gov.uk).
4. Press Release. UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 17 February 2006 (<http://www.mhra.gov.uk>).
5. Duff G. Strattera (atomoxetine)-conclusions of risk: benefit review. UK MHRA Commission on Human Medicines, 16 February 2006 (<http://www.mhra.gov.uk>).
6. Health Canada has suspended approval of Avastin® (bevacizumab) for use in metastatic breast cancer. November 29, 2011. Disponible online en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/_2011/avastin_7_hpc-cps-eng.php
7. EMA Press Release, EMA/CHMP/815425/2010 dated 16 December 2010 at <http://www.ema.europa.eu>
8. FDA begins process to remove breast cancer indication from Avastin label. Dec. 16, 2010. Disponible online en: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm237172.htm>
9. Citalopram and escitalopram: QT interval prolongation—new maximum daily dose restrictions (including in elderly patients), contraindications, and warnings. Drug Safety Update. MHRA. 2011;5(5). Disponible online en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con137782.pdf>
10. Celexa (citalopram hydrobromide): Drug Safety Communication - Abnormal Heart Rhythms Associated With High Doses. Posted 08/24/2011. Disponible online en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm269481.htm>
11. Celexa (citalopram hydrobromide) - Drug Safety Communication: Revised Recommendations, Potential Risk of Abnormal Heart Rhythms. Posted 03/28/2012. Disponible online en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm297624.htm>
12. Health Canada. Important Safety Information on Celexa (citalopram). Association of CELEXA® (citalopram hydrobromide) with Dose - Dependent QT Prolongation. Posted: January 25, 2012. Disponible online en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/celexa_2_hpc-cps-eng.php
13. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for meprobamate-containing medicines in the European Union. Posted 20/01/2012. Disponible online en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/01/news_detail_001427.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp
14. Carisoprodol and meprobamate: risks outweigh benefits. Drugs Safety Update. Feb. 2008. Disponible online en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON084737>
15. Carisoprodol Suspended due to greater risks than benefits. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2007;5. Disponible online en: http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PN_No6_2007.pdf
16. Department of Justice. Drug Enforcement Administration. Schedules of Controlled Substances: Placement of Carisoprodol Into Schedule IV; Final Rule. 21 CFR Part 1308. Disponible online en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-12-12/pdf/2011-31542.pdf>
17. Agencia Europea de Medicamentos [Web]. Julio 2012. Press release European: "Medicines Agency recommends limiting long-term use of calcitonin medicines". Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001573.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (enlace revisado el 24 de julio de 2012).
18. Agemed. Calcitonina: uso restringido a tratamientos de corta duración. 24 de julio de 2012. Disponible online en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_13-2012.pdf
19. Health Canada. Finasteride (Proscar, Propecia) and dutasteride (Avodart, Jalyn): may increase the risk of high-grade prostate cancer. 29 de marzo de 2012. Disponible online en: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_38-eng.php
20. AEMPS. Ranelato de estroncio (osseor®, protelos®): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso. Modificación de 21 de marzo de 2012. Disponible online en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_04-2012.pdf
21. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Disponible online en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
22. FDA Drug Safety Communication: Interactions between certain HIV or hepatitis C drugs and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. Disponible online en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm>
23. [4-10-2012] FDA Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. Disponible online en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>
24. Quetiapine and cardiomyopathy – an emerging safety signal. Prescriber Update 2011;32(4):31. Disponible online en: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/QuetiapineDecember2011.htm>
25. Red Panamericana de armonización de la reglamentación farmacéutica. Grupo de trabajo de buenas prácticas de farmacovigilancia. Disponible online en: http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3_GT_VConferencia_Farmacovigilancia.pdf
26. Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21:34-41.
27. Mokhles MM, Trifirò G, Dieleman JP, Haag MD, van Soest EM, Verhamme KM, et al. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson's disease. Pharmacol Res. 2012;65:358-64.
28. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Estudio de seguridad en curso sobre el medicamento Mirapex (pramipexole) para la enfermedad de Parkinson y el posible riesgo de insuficiencia cardíaca. Disponible online en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm320639.htm>