



## BOLETÍN ALERTAS DE FARMACOVIGILANCIA 2012

Volumen 2, número 12

Hospital San Juan de Dios

Centro de Información de Medicamentos

Diciembre 2012

### ¿Qué es una Alerta?



Hace un año se creó este boletín con el objetivo de brindar información actualizada en Farmacovigilancia mensualmente.

Esta información consiste en un resumen de las alertas más importantes que emiten las agencias reguladoras internacionales como la EMA, FDA y el Uppsala Monitoring Center, además de otras comunicaciones provenientes de fuentes primarias de información.

Se sabe que 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:

A continuación, se presenta una recopilación de las alertas que se han publicado en cada uno de los boletines durante el año.

Al igual que todos los meses si usted como lector desea ampliación de la información suministrada, puede escribir a nuestro correo electrónico: [farmacovigilanciahsjd@gmail.com](mailto:farmacovigilanciahsjd@gmail.com)

Saludos cordiales,

Cristina Fernández

Centro de Información de Medicamentos

HSJD,

San José, Costa Rica



### Alertas de Farmacovigilancia emitidas en el 2012

#### Enero

#### 1. Anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y drospirenona

La EMA anuncia el fin de dos estudios epidemiológicos en los que se estudia el etinilestradiol asociado con drospirenona en anticonceptivos orales (ACO) y se concluye que las usuarias de estos ACO tiene un **riesgo aumentado de tromboembolismo venoso** en comparación con aquellos ACO que contienen **levonorgestrel**.

Estos estudios epidemiológicos respaldan la conclusión obtenida en mayo del 2011 en la cuál se emitió alerta sobre este medicamento.

En la CCSS contamos con los ACO: Levonorgestrel 0,150 mg con Etinilestradiol 30 mg y Norgestrel 0,5 mg con Etinilestradiol 50 mcg.

#### 2. Natalizumab

El Natalizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea algunas células del sistema inmunológico. La FDA lo ha

aprobado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple y la Enfermedad de Chron.

Pacientes que han utilizando este medicamento con una prueba positiva para anticuerpos anti- virus JCV tienen riesgo de **desarrollar una infección cerebral** llamada Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), que aunque es infrecuente es muy seria.



## Alertas de Farmacovigilancia emitidas en el 2012

### 3. Brentuximab:

El Brentuximab es un medicamento que se utiliza en el tratamiento del Linfoma Hodgking. Se notificaron algunos casos a inicios del mes de enero en los que se asocia el Brentuximab con el **desarrollo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)**. Además se contraindicó el uso de este medicamento con **bleomicina** debido a la posibilidad de un aumento en la toxicidad pulmonar.

### 4. Aliskireno:

La EMA y la Agencia española del medicamento han publicado una revisión de los efectos beneficiosos y los riesgos del aliskireno tras la interrupción precoz del ensayo clínico ALTITUDE.

El aliskireno es un inhibidor de la renina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. En pacientes con hipertensión leve o moderada reduce la presión arterial de manera similar a los IECA o los ARA II, pero no hay datos sobre la morbimortalidad cardiovascular y se ha alertado de un riesgo de angioedema y de insuficiencia renal.

El 21 de diciembre del 2011, se anunció la interrupción precoz del ensayo clínico ALTITUDE a causa de una mayor incidencia de efectos adversos. En el ensayo, pacientes con diabetes de tipo 2 y disfunción renal y/o enfermedad cardiovascular fueron aleatorizados a recibir aliskireno (300 mg al día) o bien placebo de forma adicional al tratamiento con IECA o ARA II. El estudio fue interrumpido a causa de un **aumento de la incidencia de ictus, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes tratados con aliskireno**, en comparación con los que recibieron placebo, sin que se observara un efecto beneficioso.

Mientras se esperan las conclusiones finales de esta revisión, las agencias reguladoras recomiendan **no prescribir**

**medicamentos con aliskireno a pacientes diabéticos tratados con IECA o con ARA II.**

### 5. Dabigatrán:

Según un metanálisis de 7 estudios clínicos de no inferioridad publicado en *Arch Intern Med* 2012; 9 enero, el uso de dabigatrán se asocia a un **aumento del riesgo de infarto de miocardio y de síndrome coronario agudo** en comparación con tratamientos de control o placebo. Aunque los autores consideran que el riesgo absoluto es bajo, se considera que este riesgo es preocupante y se resalta la necesidad de un seguimiento estrecho de los nuevos fármacos y la importancia de mejorar los sistemas de farmacovigilancia.



### Febrero

### 1. Inhibidores de Bomba de Protones:

La FDA informa que el uso de Inhibidores de Bomba de Protones (IBP) puede estar asociado con un **aumento del riesgo de desarrollar diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD)**, por lo que en casos de diarrea que no mejora en pacientes que tomen IBP se debe considerar el diagnóstico de DACD.

La FDA está trabajando con los fabricantes de estos medicamentos para incluir en los prospectos información sobre el riesgo existente entre los IBP y el desarrollo de DACD.

La FDA revisó sus informes del sistema

de reportes de eventos adversos y bibliografía médica sobre casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) en pacientes que están recibiendo tratamiento con PPIs, para llegar a estas conclusiones.

Muchos de los informes de eventos adversos están asociados con pacientes mayores, con afecciones médicas crónicas, concomitantes o con quienes toman antibióticos de amplio espectro que podrían haberlos predispuesto a desarrollar DACD. Aunque estos factores podrían haber aumentado su riesgo de DACD, no se puede descartar definitivamente la función de IBP en estos informes.

También se está haciendo una investigación sobre el riesgo de DACD en usuarios de bloqueadores de los receptores H2 de histamina por ejemplo la famotidina.



### 2. Interacción entre Boceprevir y los inhibidores de proteasa del VIH Ritonavir, Atazanavir, Lopinavir y Darunavir

La FDA y la EMA comunican sobre la interacción entre el **Boceprevir**, un inhibidor de la proteasa del virus de la Hepatitis C (VHC) y **los inhibidores de proteasa del VIH**, ya que se puede dar una **reducción del efecto de ambos si estos medicamentos se administran juntos**.

Se determinó que se produce una reducción en los niveles sanguíneos de ambos medicamentos, por lo que los pacientes que reciben ambas medicaciones deben monitorearse constantemente.

## Alertas de Farmacovigilancia emitidas en el 2012

La FDA ha notificado a los fabricantes y ha solicitado que se incluya esta información en los prospectos de los medicamentos. Además se están haciendo estudios con pacientes coinfectados con HCV y VIH para evaluar el impacto del tratamiento concomitante en estas poblaciones.

### 3. Estatinas

La FDA comunica sobre **cambios en la información de seguridad y efectividad de las estatinas** que se han elaborado con base en una revisión sobre la información disponible en la FDA sobre estatinas: Se ha eliminado la recomendación de monitorizar periódicamente las enzimas hepáticas y ahora se solicita que solo se haga este examen al inicio del tratamiento y cuando el médico lo crea conveniente, debido a que se determinó que el daño hepático asociado a estatinas es raro. Se mantuvo información sobre efectos adversos como aumento de la concentración de glucosa en sangre y aumento de la hemoglobina glicosilada, la pérdida de memoria transitoria, entre otros.

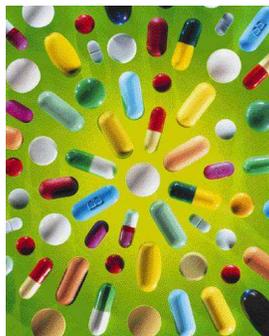


### 4. Orlistat

La EMA ha hecho una revisión del Orlistat y los posibles riesgos de desarrollar daño hepático con este medicamento y se ha concluido que los beneficios de este medicamento son mayores a los riesgos potenciales. Por lo tanto, no se hace necesario realizar modificaciones a los prospectos de los productos que contengan Orlistat.

Según el grupo de Farmacovigilancia de la EMA, desde 1997 hasta el 2011, se han

reportado ante esta agencia **21 casos de toxicidad hepática severa. Se determinó que este es un número bajo de reportes y que no se puede establecer la asociación entre este efecto adverso y el Orlistat.**



### 5. Docetaxel

La EMA anuncia sobre un aumento de los reportes de casos de **reacción en el sitio de infusión debido a Docetaxel** en tres hospitales de Finlandia.

Estas reacciones reportadas incluían hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento y extravasación. Algunas lesiones llegaron a aparecer hasta entre 7 y 10 días después de la infusión.

La agencia reguladora determinó hacer un seguimiento de los casos reportados y obtener información acerca del tiempo de infusión del medicamento.

A pesar de no ser catalogado como una situación seria, el caso llegó al grupo de Farmacovigilancia de la EMA por tratarse del reporte de varios casos que originaron una alerta en Finlandia.

### 6. Metformina

El Instituto Catalán de Farmacología informa los resultados de un estudio observacional (Diabetes Care 2012; 35: 119- 24) en el que se determinó que los pacientes tratados con **metformina**

**tienen menor riesgo de cáncer que los tratados con una sulfonilurea.**

Adicional a esto, varios estudios observacionales han sugerido que el tratamiento con metformina en pacientes diabéticos se asocia a una menor incidencia de cáncer.

### Marzo

#### 1. Metoclopramida

En octubre del 2011, la agencia francesa del medicamento y los laboratorios Sanofi, dentro de un procedimiento de evaluación del uso del producto en la población pediátrica, revisó la información disponible sobre metoclopramida relativa a estudios farmacocinéticos y datos del perfil de eficacia y seguridad (notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas, ensayos clínicos, estudios de seguridad y casos individuales publicados).

Esta evaluación concluyó lo siguiente: El aclaramiento de metoclopramida tiende a disminuir en recién nacidos, por lo que la eliminación del fármaco es más lenta en esta población. Mayor riesgo de reacciones neurológicas: el riesgo de reacciones extrapiramidales es mayor en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 1 y 18 años en comparación con los adultos.

Por lo anterior, se informa que se **CONTRAINDICA el uso de metoclopramida en menores de 18 años.**

En febrero del 2012, países de América Latina como Panamá y El Salvador retiraron del mercado las presentaciones de metoclopramida en gotas y han actualizado el etiquetado de las ampollas, comprimidos, soluciones orales y supositorios con esta nueva contraindicación.

## Alertas de Farmacovigilancia emitidas en el 2012

### 2. Interacción entre algunos medicamentos para el VIH y las estatinas

El 1º de marzo la FDA emitió recomendaciones actualizadas sobre la interacción entre medicamentos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de hepatitis C (VHC), conocidos como inhibidores de proteasas y las estatinas.

Si se toman juntos, **pueden aumentar el nivel de estatinas en la sangre y el riesgo de lesiones musculares** (miopatía).

El tipo más severo de miopatía es la rabdomiólisis. Se han actualizado las etiquetas de dichos medicamentos para que incluyan recomendaciones sobre la administración de estatinas junto con inhibidores de proteasa del VIH o VHC.

### 3. Ranelato de estroncio

La Agencia Española del Medicamento ha informado sobre nuevas contraindicaciones del ranelato de estroncio tras revisar su relación riesgo/beneficio, a causa del riesgo de efectos tromboembólicos y alérgicos graves.

**El Ranelato de estroncio se debe reservar a pacientes con contraindicación o intolerancia a los bifosfonatos y con riesgo elevado de fracturas**

Después de esta revisión, se contraindicó el uso del ranelato de estroncio en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa actual o previa, así como en pacientes inmovilizados. Además, se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de reacciones dermatológicas.

### 4. Citalopram

La FDA hizo una revisión de las dosis y precauciones para el uso del antidepresivo Citalopram. En agosto 2011 se hizo una primera revisión, en el cual se emitió un comunicado en el que no se recomendaban dosis mayores a 40 mg por día debido al potencial de causar anomalías en la actividad eléctrica del corazón. También se establece que no es recomendable el uso de citalopram en pacientes con alguna condición cardíaca

por el riesgo de elevación del intervalo QT. **En esta nueva revisión de marzo 2012, incluye una nueva precaución entre el potencial de este medicamento de alargar el intervalo QT y generar Torsade de Pointes.**

### Abril

#### 1. Drospirenona

La FDA emite actualización de una alerta emitida en octubre del 2011 sobre el aumento del riesgo de trombosis en mujeres que tomaban anticonceptivos orales (ACO) que contienen Drospirenona, al concluir un estudio epidemiológico observacional sobre el tema.

**El estudio confirma que hay un riesgo tres veces mayor de trombosis en mujeres que toman ACO con Drospirenona en comparación con mujeres que toman otros ACO.**

La FDA solicitó la inclusión de esta información en los prospectos del producto, también se solicita valorar el riesgo beneficio antes de prescribir este tipo de ACO.

#### 2. Uso combinado de aliskireno, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina .

La FDA emite comunicado sobre los riesgos asociados al usar esta combinación en paciente diabético o con daño renal. **Recomiendan contraindicarla en pacientes diabéticos y usarla con precaución cuando exista daño renal.** Estas conclusiones forman parte del estudio clínico ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio– Renal Endpoints) .Se encontró hiperkalemia, hipotensión y un aumento de los eventos cardiovasculares (incluyendo ataque cardíaco y muerte). De momento se solicitó actualizar el prospecto del Aliskiren con esta información, la FDA espera los resultados definitivos del estudio ALTITUDE, los cuales indicarán los datos de seguimiento de los pacientes después de la discontinuación del estudio.

### 3. Interacción Boceprevir y ciertos inhibidores de proteasa del VIH

La FDA emite una actualización de la alerta emitida en febrero 2012 sobre una interacción entre el Boceprevir (un medicamento para la Hepatitis C) y los inhibidores de proteasa del VIH (como el ritonavir), anteriormente se había determinado que esta interacción producía una reducción en la efectividad de ambos medicamentos permitiendo que la carga viral de VHC y VIH aumentaran. En esta primera alerta se solicitó a los médicos monitorizar la carga viral de los pacientes que tomaran estos medicamentos juntos.

En esta actualización la FDA recomienda **contraindicar la coadministración de estos medicamentos**, también se esperan los resultados de un estudio clínico que evalúa el tratamiento de la Hepatitis C con el Boceprevir y Peginterferón /Ribavirina en pacientes coinfectados con VHC y VIH que también están recibiendo inhibidores de proteasa.



### 4. Bifosfonatos

El Instituto Catalán de Farmacología informa que el uso por primera vez de un bifosfonato por vía oral se asocia a un aumento del riesgo de uveítis y escleritis, según los resultados de un estudio observacional. Los bifosfonatos se han relacionado con un **aumento del riesgo de efectos adversos inflamatorios oculares como conjuntivitis, iritis, uveítis, escleritis y epiescleritis.**

En un estudio de cohortes retrospectivo se evaluaron los pacientes visitados por un oftalmólogo durante 7 años. Se identificaron casi 11 000 pacientes que habían iniciado un bifosfonato oral y 923 000 que no habían sido tratados. Es preciso informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de uveítis y escleritis, con el fin de iniciar tratamiento y considerar la retirada del bifosfonato.

## Alertas de Farmacovigilancia emitidas en el 2012

### 5. Finglimod (Glyena®)

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió alerta sobre el Finglimod, un medicamento utilizado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple por vía oral en pacientes que no responden a interferón- beta, en enfermedad grave y de rápida evolución. En enero del 2012 la EMA inició una revisión del riesgo-beneficio, luego de conocerse el caso de un paciente que falleció en los Estados Unidos durante las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis del Finglimod. En este momento y como medida regulatoria se establecieron lineamientos para el manejo de los pacientes durante las primeras 24 horas de administración del fármaco.

Durante la investigación se encontraron 15 reportes más de muerte y de eventos cardiovasculares serios por el uso del medicamento. **Tras la evaluación realizada se considera que el riesgo-beneficio, el finglimod continúa siendo favorable para la indicación actualmente autorizada.** Se ha propuesto modificar el prospecto de este medicamento e incluir estas advertencias.

**Mayo**

### 1. Fingolimod (Gilenya®)

El Fingolimod es un medicamento oral indicado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. La alerta constituye el seguimiento del reporte de muertes asociadas al tratamiento en diciembre del 2011, esta revisión fue realizada por la FDA al evaluar estudios clínicos adicionales postcomercialización del Fingolimod.

En esta revisión **no puede concluir con certeza que las muertes reportada sean causadas por Fingolimod, sin embargo, se hace énfasis de los eventos cardiovasculares (básicamente bradicardia) producidos por el medicamento después de una primera dosis (de 6 a 20 horas después de la primera dosis).** A pesar de eso la FDA no consideró necesario el contraindicar el medicamento en pacientes con condiciones cardiovascu-

lares pre-existentes o recientes y solo se pide que se haga un monitoreo de toma de la presión arterial y electrocardiograma después de la primera dosis, se incluirá esta información en los prospectos del producto.



### 2. Dabigatrán

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) hizo una **revisión sobre los eventos de sangrado severo** reportados con el uso del anticoagulante Dabigatrán desde el momento de su comercialización en la Unión Europea en marzo del 2008. En enero del 2012 se incluyó nueva información de seguridad en los prospectos debido a casos de sangrados severos reportados en Japón en pacientes con insuficiencia renal (el dabigatrán es un medicamento que se excreta por vía renal). A raíz de esto en enero la EMA solicitó al Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia verificar si en la última evidencia disponible sobre el medicamento se presenta algún aumento del riesgo de sangrado que no se haya reconocido desde su comercialización.

Se concluyó que **el riesgo de sangrado continua siendo el mismo y que los eventos severos reportados son relativamente pocos.**

### 3. Anticonceptivos no hormonales

El Instituto Catalán de Farmacología informa que **el uso de contraceptivos en forma de parches transdérmicos o anillos vaginales tienen más riesgo de trombosis venosa que las no usuarias de contracepción hormonal,** según los resultados de un estudio observacional (BMJ 2012;344:e2990). A partir de cuatro registros nacionales daneses, con 9.429.128 años-mujer de observación, entre 2001 y 2010 se registraron 5.287

nuevos acontecimientos trombóticos, de los que se confirmaron 3.434. La incidencia de trombosis venosa en las no usuarias de contraceptivos hormonales fue de 2,1 por 10.000 mujeres y año. En comparación con las no usuarias, el riesgo relativo de trombosis venosa confirmada en usuarias de parches transdérmicos de contraceptivos combinados fue de 7,9 y en usuarias de anillo vaginal de 6,5, que se corresponden a unas incidencias por 10.000 años de exposición de 9,7 y 7,8 acontecimientos, respectivamente. El uso de DIU con levonorgestrel no se asoció a un aumento de riesgo. En comparación con el uso de contraceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel, el riesgo relativo ajustado de trombosis venosa con los parches transdérmicos fue de 2,3 y con el anillo vaginal de 1,9.

### 3. Heparina y lesiones cutáneas

En un artículo de The Lancet 2012: 28 mayo, se analizan las lesiones cutánea inducidas por heparina, su detección precoz, factores de riesgo y tratamiento. Se recuerda que las heparinas son ampliamente usadas para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica.

Además de **las complicaciones hemorrágicas, las lesiones cutáneas son un efecto adverso frecuente del tratamiento con heparina subcutánea.**

Las lesiones son causadas a menudo por reacciones alérgicas, pero también pueden estar asociadas a una trombocitopenia inducida por heparina.



## Alertas de Farmacovigilancia emitidas en el 2012

### Junio

#### 1. Cefepime

La FDA alerta sobre el riesgo de **neurotoxicidad en pacientes que no reciban ajuste de dosis en caso insuficiencia renal**. Esta alerta se hace debido a que se han reportado casos de estatus epiléptico no convulsivo en pacientes con insuficiencia renal que estaban recibiendo cefepime, por este motivo se realizó una revisión de las precauciones y efectos adversos del medicamento según su ficha técnica y los registros de Farmacovigilancia de la FDA. Según los registros de la FDA desde 1996 se han identificado un total de 59 casos de estatus epiléptico no convulsivo asociado a cefepime.

En la mayoría de los casos estas convulsiones fueron reversibles y se resolvieron al retirar el fármaco o después de la hemodiálisis. Se recomienda que se haga ajuste de dosis en paciente con un aclaramiento de creatinina menor o igual a 60 mL/min. Si después del ajuste de dosis continúan las convulsiones se debe suspender el medicamento.

#### 2. Ondansetrón

La FDA emite comunicado por asociación del uso de **ondansetrón y prolongación del QT**, esta alerta es una actualización de una comunicación previa de setiembre del 2011. En esta oportunidad se señala que los resultados preliminares de un estudio clínico realizado sugieren que una dosis única de 32 mg de ondansetrón IV puede afectar la actividad eléctrica del corazón, **lo que puede predisponer a la persona a desarrollar Torsades de Pointes**. Como medida regulatoria GlaxoSmith-Kline ha anunciado cambios en los etiquetados del producto, así como el retiro de la presentación de 32 mg dosis única del mercado. La nueva información del etiquetado establece que el ondansetrón puede seguir siendo usado en niños y adultos para la prevención de la náusea y el vómito inducido por la quimioterapia a una dosis de 0,15 mg/kg administrado cada 4 horas por 3 dosis. Ninguna dosis única

deberá superar los 16 mg. La FDA espera evaluar los resultados finales del estudio cuando estén disponibles y trabajará con GlaxoSmithKline para estudiar los regímenes de dosificación que sean seguros y efectivos. Se aclara que esta nueva información no afecta a las presentaciones vía oral del ondansetrón.

#### 3. Lamotrigina

La Agencia Europea del Medicamento comunica que **la evidencia no confirma la relación reportada sobre un aumento en el riesgo de muerte espontánea en pacientes epilépticos que reciben lamotrigina**. Esta fue la conclusión obtenida después de un estudio observacional que investigó esta posible relación causal.

El estudio fue conducido después de que se diera la alerta de cuatro casos que sufrieron muerte súbita supuestamente por el uso de lamotrigina. Adicionalmente al estudio observacional se hizo una revisión de la literatura y de los registros del grupo de Farmacovigilancia de la EMA.

#### 4. Pioglitazona

El Instituto Catalán de Farmacología hizo una revisión de un artículo publicado en el British Medical Journal (BMJ 2012; 344), luego de un estudio observacional, en el cual se asocia **el uso de pioglitazona a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos**. No es la primera vez en la que la seguridad de la pioglitazona ha sido cuestionada. En el 2011 se observó un aumento del número de neoplasias de vejiga entre los pacientes tratados, así como la suspensión de la comercialización de la pioglitazona en Francia, Alemania y Luxemburgo.

#### 4. Denosumab

El Denosumab es un tratamiento para la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, se usa a una dosis de 60 mg por vía subcutánea cada seis meses, sin embargo, se ha asociado a un **aumento del riesgo de hipocalcemia grave**. La aplicación de algunas medidas como la vigilancia de los

niveles de calcio y la administración de suplementos de calcio, entre otras, puede reducir el riesgo de hipocalcemia.

#### 6. Insulina

La administración precoz de insulina en pacientes con prediabetes o con diabetes tipo 2 bien controlada sin tratamiento o con un hipoglucemiante oral no reduce los acontecimientos cardiovasculares, según los resultados del ensayo ORIGIN (NEnglJMed 2012, 11junio).

Se incluyeron 12537 pacientes con factores de riesgo cardiovascular y diabetes leve (estables sin tratamiento o con un antidiabético oral, y no tratados con insulina) o intolerancia a la glucosa o glucemia en ayunas alterada. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir insulina glargina por la noche (ajustada para reducir la glucosa en ayunas a 95 mg/dL o menos) o atención estándar.

Durante los 6 años de seguimiento, **no se observaron diferencias significativas en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares entre el grupo de insulina y el de tratamiento estándar**.

La variable principal combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus se produjo en un 16% de los pacientes en ambos grupos. Al final del estudio, las concentraciones de hemoglobina glicosilada eran de 6,2% y 6,5%, respectivamente.

La hipoglucemia fue más frecuente en el grupo tratado con insulina. Los autores concluyen que **la administración de insulina glargina durante al menos 6 años para normalizar las cifras de glucemia en ayunas tiene un efecto neutro sobre los acontecimientos cardiovasculares y el cáncer**.



## Alertas de Farmacovigilancia emitidas en el 2012

### Julio

#### 1. Dalfampridine

La FDA emite alerta según los reportes de reacción adversa registrados en su base de datos, sobre un **aumento del riesgo de convulsiones** después de días o semanas del inicio del tratamiento para la Esclerosis Múltiple con Dalfampridine. La agencia reguladora también solicitó a los fabricantes el verificar las recomendaciones relacionadas con la función renal antes de iniciar el tratamiento.

Se supone que el Dalfampridine aumenta la actividad neuronal lo que conduce a la producción de convulsiones. Esta reacción ya ha sido reportada en la literatura y se asocia con un aumento de los niveles sanguíneos del medicamento principalmente en paciente con deterioro de la función renal, por lo tanto se recomienda a los pacientes, monitorizar el aclaramiento de creatinina constantemente.

#### 2. Medicamentos que contienen Calcitonina

La Agencia Europea del Medicamento emite resultado de su investigación sobre el riesgo– beneficio iniciado en el 2010 por reportes de cáncer de próstata asociado a medicamentos que contienen calcitonina. La calcitonina es una hormona que aumenta la cantidad de calcio en hueso y disminuye la concentración de calcio en sangre. Se concluye que hay una **asociación entre el uso crónico de estos medicamentos y el desarrollo de cáncer**. Así mismo la agencia recomendó que el medicamento debería estar restringido para el uso a corto plazo en la enfermedad de Paget, en pérdida repentina del hueso por inmovilización como después de una fractura e hipercalcemia por cáncer. También manifestó que los beneficios no superan los riesgos y por esto no se debe usar más en el tratamiento de la osteoporosis.

#### 3. Dabigatrán

La agencia británica del medicamento

alerta sobre el riesgo de **hemorragia asociado al uso de dabigatrán** y recuerda las contraindicaciones en caso de úlcera gástrica, neoplasias, lesión espinal o cerebral y cirugía reciente, así mismo recomienda a los prescriptores que se haga una revisión del riesgo beneficio relacionado antes de iniciar un tratamiento, así mismo como una evaluación de la función renal de cada paciente.

### Agosto

#### 1. Ondasetrón

El Ondasetrón es un antiemético indicado para el control de las náuseas y vómitos después de la quimioterapia, radioterapia o postcirugía.

La Agencia española del medicamento establece nuevas recomendaciones de uso del ondansetrón debido a su **potencial arritmogénico** y menciona que no deberá administrarse una dosis única de ondansetrón por vía intravenosa superior a 16 mg para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

Las fichas técnicas de todos los medicamentos que contienen como principio activo ondansetrón se actualizaron con esta nueva información de seguridad.



#### 2. Codeína

La FDA está estudiando los casos reportados de reacciones adversas serias de **depresión respiratoria** relacionadas al consumo de codeína para aliviar el dolor después de una amigdalectomía y / o adenoidectomía como tratamiento de la apnea del sueño.

Los casos fueron reportados de 3 niños en edades de los 2 a 5 años. Estudios preliminares suponen que estos niños

tienen genéticamente la capacidad para convertir la codeína a de morfina en concentraciones elevadas (letales para un niño), debido a que podrían ser metabolizadores rápidos.

#### 3. Natalizumab

En la revista The Lancet 2012; 380 726-7, se informa sobre **dos casos de tuberculosis en pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab**. El natalizumab se ha asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva, y a otras infecciones más raras, como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, aspergilosis pulmonar, meningitis, encefalitis y algún caso de neumonía por *Mycobacterium avium* complex intracelular, pero no se han descrito casos de tuberculosis. Sin embargo, la tuberculosis pulmonar asociada al tratamiento con natalizumab podría ser consecuencia de una acción del fármaco sobre la actividad de la integrina  $\alpha 4 \beta 1$ . Aunque no se puede excluir el azar en la aparición del cuadro, los autores resaltan la importancia de una vigilancia estrecha de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab.

#### 4. Denosumab

El Instituto Catalán de Farmacología comunica alerta por el uso de denosumab. El denosumab es un anticuerpo monoclonal con una eficacia de relevancia clínica limitada en la prevención de fracturas, tanto en mujeres con osteoporosis postmenopáusica como en los hombres en tratamiento hormonal supresor por cáncer de próstata. Se han descrito efectos adversos graves, como la **hipocalcemia, infecciones y neoplasias relacionadas con su efecto inmunosupresor** y de la interacción mortal con el uso concomitante de brivudina.

## Alertas de Farmacovigilancia emitidas en el 2012

### Setiembre

#### 1. Pramipexole

El Pramipexole es un medicamento que se utiliza para tratar los indicios y síntomas de la enfermedad de Parkinson y síntomas del síndrome primario de las piernas inquietas que van de moderados a severos. Forma parte de un tipo de medicamentos llamados agonistas dopaminérgicos. La FDA emite alerta sobre la posibilidad de un **mayor riesgo de presentar insuficiencia cardiaca con el uso de este medicamento**, según los resultados de dos estudios epidemiológicos, por lo tanto se ha solicitado al fabricante conducir una investigación para determinar si esta asociación es potencialmente perjudicial para los usuarios del medicamento.

#### 2. Analgésicos tópicos

La FDA informa que se han reportado casos pocos comunes, de ciertos productos de venta libre de aplicación tópica para el alivio de dolor muscular y articular leve que causan **lesiones graves de la piel, quemaduras químicas que van de primer a tercer grado** y que ocurren en el área en que se aplican los productos.

Estos analgésicos tópicos de venta libre para el dolor muscular y articular están disponibles con un único principio activo o una combinación de principios activos y además contienen mentol, salicilato de metilo o capsaicina. Las diversas presentaciones incluyen cremas, lociones, ungüentos y parches.

Cuando se aplican a la piel, los productos producen una sensación localizada de calor o frío; no deben causar dolor o daño a la piel. En muchos casos, las quemaduras se produjeron después de una sola aplicación del analgésico tópico, produciendo graves quemaduras o ampollas dentro de las 24 horas de la primera aplicación.

**Los usuarios de analgésicos tópicos de venta libre para el dolor muscular y articular que presenten indicios de lesiones en la piel en el punto de aplica-**

**ción del producto, como dolor, inflamación o ampollas en la piel, deben dejar de usar el producto y solicitar atención médica inmediatamente.**

#### 7. Benzodiazepinas

El uso de benzodiazepinas se asocia a un **aumento del riesgo de demencia**, según un estudio francés (BMJ2012;345:e6231), en el cual se incluyeron 1063 adultos mayores que viven en la comunidad, de ellos, un 9% eran considerado como nuevo usuario de benzodiazepinas. Durante los 15 años siguientes, se diagnosticaron 253 casos incidentes de demencia. El diagnóstico de demencia fue más frecuente entre los nuevos tratados con benzodiazepinas (32%) que entre los no usuarios (23%). Tras ajustar por factores de confusión, como la edad, diabetes y depresión, los nuevos usuarios de benzodiazepinas tenían un 60% más de riesgo de demencia. Los autores concluyen que dados los posibles efectos adversos de las benzodiazepinas en la población general, se debería advertir contra su amplio uso indiscriminado.



#### 8. Corticosteroides inhalados

El uso de corticosteroides inhalados en niños con asma se asocia a una **reducción modesta de la talla adulta**, según los resultados de un estudio (NEJM 2012; 367: 904-12). Con el fin de evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento con corticoides inhalados en niños, se determinó la altura adulta final en 943 pacientes asmáticos que habían sido aleatorizados a recibir budesonida (400 µg al día) o bien placebo durante 4 a 6 años, iniciado el tratamiento a la edad de 5 a 13 años. Todos los niños recibieron albuterol. Después de determinar la edad adulta a los

25 años de promedio, la altura media era 1,2 cm menor en el grupo de budesonida que en el grupo placebo.

Una dosis más elevada se asocia a una altura adulta menor. La reducción del crecimiento y de la velocidad del crecimiento con budesonida se produce durante los dos primeros años de tratamiento, sobre todo en la etapa prepuberal, pero no después. Los autores consideran que, a pesar de la reducción modesta, hay que informar a los padres de este efecto con el fin de evaluar los efectos beneficiosos y los riesgos de los corticoides inhalados en el asma.



#### 9. Nuevos anticoagulantes orales

Los nuevos anticoagulantes, como dabigatrán o rivaroxabán se asocian a un **aumento del riesgo de hemorragia grave**, según un metanálisis (Arch Intern Med 2012; 24 setiembre).

Se evaluaron siete ensayos clínicos con un total de 31.286 pacientes con un síndrome coronario agudo y tratados con antiagregantes plaquetarios. En comparación con el grupo placebo, los tratados con los nuevos anticoagulantes presentaron tres veces más hemorragia grave y el doble de riesgo de cualquier hemorragia. Se observaron reducciones modestas pero significativas del riesgo de trombosis del stent y de otros acontecimientos isquémicos, pero no se registró una reducción significativa de la mortalidad total.

## Alertas de Farmacovigilancia emitidas en el 2012

### Octubre y Noviembre

#### 1. Glitazonas

Según un estudio retrospectivo a partir de bases de datos inglesas, señalan que el tratamiento prolongado con glitazonas (rosiglitazona o pioglitazona) se asocia a un **aumento del riesgo de cáncer de vejiga**. Este estudio comparó la incidencia de cáncer de vejiga en 18 000 usuarios de glitazonas y 41000 usuarios de sulfonilureas durante un seguimiento medio de 3

años. El mecanismo no es conocido del todo, pero se ha sugerido que los agonistas del PPAR- (el receptor de las glitazonas), podrían alterar la diferenciación y la proliferación celular. Dados este y otros efectos adversos, las glitazonas no se consideran de elección para el tratamiento de la diabetes.

#### 2. Benzodiazepinas

Según un estudio prospectivo francés (BMJ 2012; 345:e6231), el uso de benzodiazepinas se asocia a un **aumento del riesgo de demencia**. Este estudio incluyó 1063 personas de edad avanzada sin demencia que viven en la comunidad.

La población se siguió durante 15 años en los que se diagnosticaron 253 casos incidentes de demencia. El diagnóstico de demencia fue más frecuente entre los nuevos tratados con benzodiazepinas (32%) que entre los no usuarios (23%). Tras ajustar por factores de confusión, como la edad, diabetes y depresión, los nuevos usuarios de benzodiazepinas tenían un 60% más de riesgo de demencia. Los autores concluyen que dados los posibles efectos adversos de las benzodiazepinas en la población general, se debería advertir contra su amplio uso indiscriminado.

#### 3. Zolpidem

Los pacientes ingresados tratados con zolpidem tienen **más riesgo de fracturas que los no tratados**, según un estudio de cohortes (JHosp Med 2012). En personas de edad avanzada, el zolpidem se ha asociado a un riesgo mayor de fracturas que

el alprazolam y el lorazepam (J Am Geriatr Soc 2011;59:1883-90).

### Diciembre

#### 1. Vareniclina

La FDA informa sobre el resultado de un meta-análisis en el que se compararon el uso de vareniclina y placebo, con el fin de evaluar la seguridad cardiovascular. En el mismo se reporta un **posible aumento de riesgo cardiovascular** con el uso de vareniclina. A pesar, de que los datos no son estadísticamente significativos, al analizar los datos se encontró que hay más eventos cardiovasculares reportados en el grupo de la vareniclina, lo que hace pensar que los resultados se deban más al medicamento y no al azar.

#### 2. Telaprevir, peginterferon alfa y ribavirina

La FDA recibió reportes de **reacciones cutáneas serias** en pacientes que estaban tomando un medicamento para la hepatitis C que contiene una combinación de telaprevir, peginterferon alfa y ribavirina. En Japón se recibieron reportes de dos casos de Necrosis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson. Como resultado, la FDA solicitó a los fabricantes de estos medicamentos incluir en la información de seguridad discontinuar el tratamiento en caso de experimentar rash severo acompañado de síntomas sistémicos. Entre los síntomas sistémicos se incluye la fiebre, náusea, diarrea, edema facial, inflamación de ojos. Además, la FDA está haciendo una investigación para determinar las causas de estas reacciones.

#### 3. Dabigatrán

La FDA y EMA han contraindicado el uso de dabigatrán en **pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas** que requieran tratamiento anticoagulante, a raíz del **riesgo de acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos**, según han alertado las agencias reguladoras europea y norteamericana. Los datos proceden del ensayo clínico **RE-ALIGN** comparativo entre dabigatrán (300 a 600 mg al

día cada 12 h) y warfarina en pacientes sometidos a implantación reciente de prótesis valvulares cardíacas mecánicas (durante su ingreso) y en pacientes en los que se implantó la prótesis valvular más de tres meses antes de iniciar el estudio. Se observó un aumento del número de acontecimientos tromboembólicos (sobre todo ictus y trombosis sintomática o asintomática en la prótesis valvular) y hemorrágicos en el grupo tratado con dabigatrán en comparación con el tratado con warfarina, lo que llevó a suspender el estudio. Previamente la FDA había comunicado sobre el aumento en el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación atrial no valvular ( la población para la cual el medicamento está aprobado).

#### 4. Benzodiazepinas

El uso de benzodiazepinas se asocia a un **aumento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad** y de la mortalidad relacionada, según los resultados de un estudio de casos y controles (**Thorax 2012; 5 diciembre**). A partir de una base de datos del Reino Unido se evaluaron 4.964 casos de neumonía adquirida en la comunidad y 29.697 controles emparejados. La exposición a benzodiazepinas se asoció a un mayor riesgo de neumonía, en comparación con los no expuestos. Después del diagnóstico de neumonía, el uso de benzodiazepinas también se asoció a un aumento de la mortalidad. Según los autores, este efecto podría ser debido a la activación de los receptores del GABA en las células inmunes. Aunque estos hallazgos sólo generan hipótesis, plantean la retirada de la sedación con benzodiazepinas en los pacientes críticos.

#### Bibliografía

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/landing/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac0580022519](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/landing/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac0580022519)
3. <http://w3.icf.uab.es/notibg/>