

Noticiero Farmacológico

SELECCIÓN A CARGO DE RAÚL PLAGER^a Y PATRICIA CARDOSO^a

NOVEDADES INTERNACIONALES Y NACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS, Junio 2013

INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULATORIAS

CODEÍNA. Analgésico opioide.

Restricciones de uso en pediatría

Se recomienda su uso sólo en mayores de 12 años.

La codeína es un opioide utilizado como analgésico, sólo o en combinación con otras drogas tales como ibuprofeno o paracetamol. El efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático.

Los niños menores de 12 años presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, y éstas pueden ser muy graves en aquéllos que son metabolizadores extensos o ultra-rápidos de la droga (transforman la codeína en morfina más rápidamente y por tanto tendrán más posibilidades de presentar reacciones adversas derivadas de la intoxicación por morfina). El porcentaje de niños metabolizadores extensos o ultra-rápidos es variable dependiendo de su origen étnico y no existe ninguna prueba disponible que permita conocer el grado de actividad enzimática.

Tras el reporte de eventos adversos serios e incluso muertes en niños tratados con codeína, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la agencia europea de medicamentos, la agencia de medicamentos canadiense y la agencia española han recomendado restringir el uso de codeína a mayores de 12 años, en la menor dosis y durante el menor tiempo posible, y que sólo se utilice cuando los beneficios esperados superen a los riesgos. Asimismo, se contraindica su uso en pacientes con enfermedades respiratorias conocidas, en meno-

res de 18 años sometidos a amigdalectomía/adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño (debido al riesgo de reacciones adversas serias), en metabolizadores ultra-rápidos conocidos dado el elevado riesgo de intoxicación por morfina, y en mujeres durante la lactancia debido al riesgo de intoxicación del lactante si su madre fuese metabolizadora ultra-rápida.

(EMA, Unión Europea, 14/06/2013),

(Health Canada, Canadá, 06/06/2013),

(AEMPS, España, 17/06/2013).

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/33915a-eng.php>

http://www.aemps.gob.es/informa/nota-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.htm

Soluciones de hidroxietilalmidón. Expansor de volumen. Revisión del balance beneficio-riesgo

Las agencias de medicamentos de Europa, Estados Unidos, España y Canadá han difundido información relativa a la seguridad de las soluciones expansoras de volumen que contienen hidroxietilalmidón. Se analizaron datos de estudios controlados, metaanálisis y estudios observacionales, y los resultados indicaron que existe un aumento del riesgo de mortalidad y/o daño renal serio cuando se utilizan soluciones expansoras que contienen hidroxietilalmidón en pacientes críticos, con sepsis o internados en unidades de cuidados intensivos.

Además, en un metaanálisis de 18 estudios aleatorizados y controlados que incluían sujetos sometidos a cirugía a corazón abierto y *bypass* cardiopulmonar, el uso de soluciones con hidroxietilalmidón se asoció con aumento del sangrado.

a. Unidad de Toxicología.
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
toxiguti@yahoo.com.ar

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA ha concluido que el balance beneficio-riesgo es desfavorable y recomienda que se suspendan las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión que contienen hidroxietilalmidón.

(EMA, Unión Europea, 14/06/2013),
(AEMPS, España, 18/06/2013),
(FDA, Estados Unidos, 11/06/2013),
(Health Canada, Canadá, 24/06/2013),
(MHRA, Reino Unido, 27/06/2013).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001814.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda, como medida de precaución, y en espera de la confirmación de la recomendación del PRAC, no utilizar soluciones para perfusión que contienen hidroxietilalmidón en pacientes en estado crítico.

http://www.aemps.gob.es/informa/nota-sInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_18-2013-hidroxietyl.pdf

La FDA, por su parte, recomienda:

- No utilizar soluciones que contienen hidroxietilalmidón en enfermos críticos.
- Evitar utilizarlas en pacientes con disfunción renal preexistente.
- Discontinuar el uso si aparecieran signos de daño renal.
- Monitorear la función renal en pacientes que recibieron soluciones con hidroxietilalmidón incluso hasta 90 días luego de su administración. Evitar el uso en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto y *bypass* cardiopulmonar debido al aumento del riesgo de sangrado.
- Discontinuar su uso ante la aparición de signos de coagulopatía.

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>

La agencia canadiense, por otro lado, ha recomendado que no se utilicen soluciones con hidroxietilalmidón en pacientes:

- Con sepsis.
- Con disfunción hepática severa.
- Con disfunción renal.

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34299a-eng.php>

La MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) ha decidido suspender el uso de soluciones de hidroxietilalmidón en el Reino Unido luego de la recomendación del PRAC.

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON287028>

En Argentina, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT refiere que no ha recibido ninguna notificación de eventos adversos de este tipo en pacientes tratados con expansores de volumen que contienen hidroxietilalmidón, y recuerda a los profesionales de la salud y pacientes la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Como_Notificar.asp

KETOCONAZOL. Antimicótico oral. Riesgo de hepatotoxicidad

La agencia de medicamentos de Estados Unidos, la EMA y la agencia española han publicado información de seguridad acerca del uso de ketoconazol y el potencial riesgo de hepatotoxicidad, trastornos de las glándulas suprarrenales, e interacciones medicamentosas.

Se ha observado daño hepático serio en sujetos tratados con dosis altas de ketoconazol durante períodos cortos de tiempo, o bien en pacientes tratados con dosis bajas por períodos prolongados. La hepatotoxicidad fue reversible en algunos casos, pero no en todos, y se observó incluso en individuos sin enfermedad hepática preexistente.

El ketoconazol, por otro lado, puede causar insuficiencia suprarrenal al disminuir la producción de corticosteroides endógenos.

Por último, se ha alertado sobre posibles interacciones con otras drogas, que pueden resultar en eventos serios o potencialmente mortales, como trastornos del ritmo cardíaco.

El ketoconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 3A4, por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de aquellas drogas que se metabolizan a través de esa isoenzima cuando se usan concomitantemente con ketoconazol.

En consecuencia, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha recomendado la suspensión de comercialización de los medicamentos de administración sistémica que contienen ketoconazol. Esta recomendación se hará efectiva mediante la correspondiente decisión de la Comisión Europea y no afecta a ketoconazol de administración tópica.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de España (AEMPS), por su parte, recomienda no iniciar nuevos tratamientos con ketoconazol sistémico y revisar los tratamientos actualmente en curso.

En Argentina, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT recomienda:

- Que se reserve el tratamiento con ketoconazol únicamente para infecciones sistémicas serias.
- Realizar pruebas de función hepática (enzimas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, RIN) en los pacientes tratados con ketoconazol antes del inicio del mismo, y medir los valores de alanina aminotransferasa (ALAT) de forma semanal mientras dure el tratamiento.
- Suspender el tratamiento si los valores de ALAT se elevan por encima de los valores normales o aumentan un 30% por sobre el valor basal, o aparecen signos y/o síntomas de lesión hepática, como ictericia, anorexia, náuseas, vómitos, coluria, entre otros.
- No utilizarlo en pacientes con alteraciones de la función hepática, y evitar combinarlo con alcohol u otras drogas hepatotóxicas
- Monitorear la función suprarrenal en pacientes tratados con ketoconazol que tengan trastornos adrenales preexistentes o que estén sometidos a situaciones de estrés prolongado (cirugías mayores, unidades de cuidados intensivos)
- Evitar el uso concomitante de ketoconazol y drogas que se metabolizan a través del citocromo P450 3A4.

(FDA, Estados Unidos, 26/07/2013),
(EMA, Unión Europea, 26/07/2013),
(AEMPS, España, 29/07/2013),
(MHRA, Reino Unido, 26/07/2013)

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM362444.pdf>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.aemps.gob.es/informa/nota-s/informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_21-2013-ketoconazol.htm

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-po/documents/news/con297531.pdf>

<http://www.anmat.gov.ar>

DICLOFENAC. Antiinflamatorio no esteroideo. Revisión del riesgo cardiovascular y restricciones de uso

Las agencias europea y española de medicamentos y productos sanitarios han comunicado las conclusiones y recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), luego de la revisión de los datos recientemente disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de diclofenac por vía sistémica.

Las conclusiones de esta revisión han sido que el balance beneficio-riesgo se mantiene favorable; no obstante, los datos indican un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial asociado al uso de diclofenac, similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 ("coxib"), particularmente cuando se utiliza en dosis altas (150 mg/día) y durante períodos prolongados.

En base a estas conclusiones, el PRAC ha recomendado aplicar para diclofenac las mismas condiciones de uso que para los "coxib":

Diclofenac no se debe utilizar en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de *New York Heart Association*-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico), se debe utilizar con precaución después de considerar detalladamente el balance entre beneficios esperados y el riesgo particular de cada paciente.

Se recomienda revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento.

(EMA, Unión Europea, 14/06/2013),

(AEMPS, España, 17/06/2013)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001816.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.htm

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT no ha recibido ninguna notificación de sospecha de tromboembolismo arterial asociado al uso de diclofenac desde 2006 hasta la fecha y recomienda seguir las recomendaciones detalladas más arriba.

Estudios postcomercialización estatinas, Hipolipemiantes. Riesgo de daño musculoesquelético. "Statins linked with risk of musculoskeletal injury". **Medscape, 05/06/2013.**

Publicado online.

En un estudio publicado recientemente se comparó un grupo de más de 6.000 pacientes tratados con estatinas como hipolipemiantes con un grupo control de similar tamaño. Los investigadores hallaron que en aquellos tratados, el riesgo de presentar lesiones musculoesqueléticas de cualquier tipo es 19% mayor ($p < 0,01$); además, informaron que aumenta un 13% el riesgo de dislocaciones, desgarros musculares y esquinces ($p = 0,02$), y existe un 7% más de riesgo de presentar osteoartritis/artropatías (aunque en este último caso la diferencia no fue estadísticamente significativa).

Los autores consideran que los efectos adversos musculoesqueléticos asociados al uso de estatinas deberían estudiarse en mayor profundidad, sobre todo en aquellos individuos que continúan siendo físicamente activos.

<http://www.medscape.com/viewarticle/805369>

VACUNAS CERVARIX. Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). Datos relativos a la información para prescribir de las vacunas contra el VPH en Japón/ Revisión de seguridad del Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) de la Organización Mundial de la Salud

El laboratorio GlaxoSmithKline Argentina (GSK) S.A. ha comunicado a la ANMAT datos

relativos a lo ocurrido en Japón, luego de que se publicara un artículo periodístico acerca de una niña que fue vacunada con Cervarix en 2009 y desarrolló un síndrome de dolor regional complejo (SDRC).

Según datos aportados por el laboratorio de referencia, se han distribuido en el mundo hasta la fecha más de 36.000.000 de dosis de la vacuna Cervarix, lanzada en mayo de 2007. Hasta marzo de 2013, fueron informados a GSK Vacunas, un total de 10 reportes espontáneos de casos sospechosos de SDRC luego de la vacunación con Cervarix. Japón informó un total de 4 casos en 6.000.000 de dosis distribuidas, y el Reino Unido, 6 casos en 8.000.000 de dosis distribuidas.

En un informe de actualización de seguridad de 2012 emitido por la agencia reguladora del Reino Unido (MHRA), se concluyó que no existía suficiente evidencia de una asociación causal entre el SDRC y la aplicación de la vacuna Cervarix.

Por su parte, el Ministerio de Salud de Japón ha puesto en suspenso la comunicación proactiva relativa a la vacunación contra el VPH; sin embargo, el programa de vacunación masivo financiado por el gobierno japonés permanece abierto a las mujeres que deseen recibir vacunas contra el VPH.

El Comité Asesor Global de Seguridad en Vacunas (GACVS) de la OMS ha publicado recientemente una actualización de seguridad sobre las vacunas contra el VPH. Se realizó la revisión de datos provenientes de Estados Unidos, Australia, Japón y los aportados por los fabricantes de Cervarix y Gardasil, y se concluyó que los datos de todas las fuentes indican que, hasta el momento, ambas vacunas continúan siendo seguras.

(OMS, Organización Mundial de la Salud, 13/06/2013) (ANMAT, 19/06/2013)

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con213228.pdf>
<http://www.anmat.gov.ar>

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT no ha recibido hasta la fecha ningún reporte de Síndrome de Dolor Regional Complejo en sujetos vacunados contra el VPH.

Para consultar los prospectos de la vacunas contra el VPH disponibles en nuestro

país, ver el Vademécum Farmacológico de ANMAT en el siguiente enlace: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/vademecum/vademecum.asp

Paracetamol: La FDA (*Food and Drug Administration*) de los estados Unidos ha alertado acerca de reacciones adversas dermatológicas raras pero severas, con el analgésico Paracetamol (Acetaminofén).

(01/08/2013) La FDA se encuentra informando al público acerca de que el Paracetamol ha sido asociado con un riesgo de reacciones adversas dermatológicas raras pero severas, siendo que el mismo es un principio activo en medicamentos analgésicos y antipiréticos en muchos medicamentos de venta libre.

Estas reacciones, conocidas como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), pueden ser de riesgo de vida. Estas reacciones pueden ocurrir con el primer uso del principio activo o en cualquier momento en que se esté recibiendo. Otras drogas utilizadas para el tratamiento de la fiebre y dolor (ejemplo: antiinflamatorios no esteroideos –AINE– como Ibuprofeno y Naproxeno) también conllevan el riesgo de provocar reacciones dermatológicas severas.

Los profesionales de la salud deberían estar informados acerca de este raro riesgo y, cuando evalúen reacciones cutáneas inducidas por drogas, considerar al Paracetamol junto con otras de las que se sabe poseen dicha asociación.

Es difícil determinar la frecuencia con que ocurren debido al uso extenso de la droga, diferencias de utilización entre individuos (ejemplo: uso ocasional, vs uso a largo plazo) y el largo período de tiempo en que ha estado en el mercado; sin embargo, es probable que estos eventos (SSJ, NET, PEAG) ocurran raramente.

Esta nueva información resulta de la revisión de la base de datos del Sistema de Reportes de Eventos Adversos de la FDA (FAERS - *FDA Adverse Event Reporting System*) y de la literatura médica (pequeño número de casos en los que los pacientes fueron nuevamente desafiados con Paracetamol, con recurrencia de la reacción cutánea severa):

En un caso, una niña de 7 años con fiebre y dolor de garganta recibió tres dosis de Paracetamol (10 mg/kg) y 12 horas más tar-

de, desarrolló un *rash* eritematoso sobre la región glútea y miembros inferiores. Su condición empeoró, por lo que fue internada en un hospital. La biopsia de piel fue compatible con NET. Seis meses después, un alergista cuestionó el diagnóstico de NET secundario a Paracetamol y realizó un desafío con Paracetamol 250 mg. No se utilizaron otros medicamentos. Treinta minutos más tarde, la paciente desarrolló urticaria difusa y eritema, por lo que requirió nueva internación hospitalaria. Otros casos en que hubo reaparición de la reacción adversa ante nuevo desafío fueron el de un niño de 11 años con SSJ, y un hombre de 83 años con PEAG.

Además de estos tres casos positivos ante un nuevo desafío, la literatura médica contenía varios casos de SSJ, NET y PEAG (3, 17 y 6 casos respectivamente) en los que la única droga administrada antes de la reacción fue Paracetamol, o la hipersensibilidad al Paracetamol se demostró por test cutáneos.

Una búsqueda de FAERS en el período de 1969 a 2012 identificó 91 casos de SSJ/NET y 16 casos de PEAG, que resultaron en 67 hospitalizaciones y 12 muertes. En la mayoría de los casos el Paracetamol se encontraba como ingrediente único, no asociado.

De los 91 casos de SSJ/NET, 6 fueron categorizados como asociación probable, y el resto como asociación posible. De los 16 casos de PEAG, 1 fue categorizado como asociación probable, y el resto como asociación posible. Los 7 casos de asociación probable tuvieron confirmación diagnóstica de SSJ/NET o PEAG por un dermatólogo y/o hallazgo histológico temporalmente asociado con Paracetamol; no se administraron medicamentos confusores dentro de las 2 semanas que precedieron a los eventos. El tiempo del evento, medido desde el inicio de la medicación con Paracetamol hasta el comienzo de los signos y síntomas cutáneos; varió desde menos de 24 horas hasta los 8 días.

El médico debería informar a los pacientes o a su familia:

- Cualquier paciente que desarrolle *rash* u otra reacción cutánea mientras esté utilizando Paracetamol o cualquier otro analgésico/antipirético, debe suspender inmediatamente su administración y concurrir al médico.
- Cualquier paciente que haya experimentado una reacción dermatológica severa con Paracetamol no debería recibir nuevamente el medicamento y debería consultar al

médico para discutir alternativas de tratamiento analgésico y antitérmico.

- Paracetamol puede ser uno de los ingredientes activos en medicamentos de venta libre, que incluyen combinaciones de principios activos, como por ejemplo medicamentos para el resfrío o la gripe, etc.
- Otras drogas utilizadas para el tratamiento de la fiebre y dolor (ejemplo: antiinflamatorios no esteroides –AINE– como Ibupro-

feno y Naproxeno) también conllevan el riesgo de provocar reacciones dermatológicas severas. Sin embargo, no parece existir reacción de hipersensibilidad cruzada con Paracetamol.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm363519.htm>