

ALERTAS ACTUALES EN FARMACOVIGILANCIA

*Méd. Soledad Carlson, Méd. Juan Cruz Ferre, Prof. Dr. Osvaldo Farina.
Serv. Farmacología Clínica. Hospital El Cruce, Alta Complejidad en Red.*

INTRODUCCION



El Servicio de Farmacología Clínica del Hospital está llevando a cabo, desde el año 2009, un programa de **Farmacovigilancia Hospitalaria en Red**, conjuntamente con el Servicio de Farmacia.

Una de las actividades diseñadas para tal fin es la publicación de Alertas en Farmacovigilancia. El objetivo de estas publicaciones es socializar la información sobre los problemas de seguridad de los medicamentos con impacto en la práctica clínica y sobre las medidas que se han tomado al respecto en la Argentina, como así también realizar un seguimiento de las alertas que hemos presentado en otras publicaciones.¹

En la selección y análisis de artículos del año 2011 hemos comprobado que fármacos ampliamente prescritos, presentan desde hace largo tiempo, toxicidad relevante.

Seleccionamos 4 alertas o señales que consideramos de especial interés biomédico.

GLITAZONAS UTILIZADAS EN LA DIABETES

La FDA en el 2010, como consecuencia de la revisión de los estudios preclínicos, clínicos y los resultados de un estudio de cohortes realizado por el fabricante, donde el **riesgo de cáncer de vejiga** adquiría significancia estadística después de 24 meses de uso, alertó a los profesionales de la salud sobre el riesgo de cáncer de vejiga². También advirtió a la comunidad en otra ocasión sobre el posible aumento en el **riesgo de falla cardiaca** (o exacerbación de la misma) en los pacientes que consumen **pioglitazona**³.

A mediados de 2011, las agencias reguladoras de Francia y Alemania suspendieron la autorización para su comercialización de todos los productos que contenían el principio activo pioglitazona, frente a la nueva evidencia sobre incremento en el riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes que lo consumen.

Para la mayoría de los países a nivel mundial, la pioglitazona es el único fármaco de

1 Carlson S, Petinelli A, Farina OH, Alertas actuales en farmacovigilancia, RC=HC 2010;8:10-15.

2 U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Potential Increased Risk of Bladder Cancer After Two Years Exposure.

3 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Information for Healthcare Professionals: Pioglitazone HCl (marketed as Actos, Actoplus Met, and Duetact).

la familia de las glitazonas que permanece en el mercado. La comercialización de los otros dos fármacos de esta familia fue suspendida por el aumento en el riesgo de insuficiencia hepática severa (troglitazona) y de eventos CV (rosiglitazona) evidenciado luego de su comercialización.

Se diseñó un estudio retrospectivo de cohortes en más de 200.000 pacientes mayores de 65 años, donde los tratados con rosiglitazona o pioglitazona fueron seguidos durante 3 años. En comparación con los tratados con pioglitazona, los que recibían rosiglitazona tenían mayor riesgo de ACV, de insuficiencia cardíaca y una mortalidad más elevada. A su vez, el 11% de los tratados con pioglitazona presentó IC, frente a 7,5% en el grupo placebo. Estos resultados expresan que se debería tratar a 49 diabéticos con pioglitazona para evitar un episodio de la variable secundaria, sin ninguna evidencia de reducción de las complicaciones micro ni macrovasculares presentes en la DBT⁴. Sin embargo por cada 31 pacientes tratados se produciría un caso de IC y por cada 12 un caso de edema no relacionado con IC.

Los resultados del meta-análisis de Loke⁵, indica que la rosiglitazona, en comparación con la pioglitazona, incrementa el riesgo de IAM en alrededor de 16%, el de ICC en 22% y la mortalidad en 14%.

Adicionalmente todas las glitazonas han sido asociadas con un aumento en el riesgo de fracturas de cadera en mujeres, edema macular y anemia.⁶

En la **Argentina** “somos diferentes” ya que además de pioglitazona (presente en 8 marcas de fantasía) se encuentra también la rosiglitazona (con 11 marcas de fantasía en el mercado).⁷

En el año 2011 la ANMAT exige a los laboratorios titulares de certificados de rosiglitazona que realicen modificaciones al prospecto, que presenten un Plan de Gestión de Riesgo y el cambio de condición de expendio a “venta bajo receta archivada”. En el mismo informe señala que “antes de tomar una decisión final, se realizará una consulta con especialistas por intermedio del observatorio ANMAT”. Con respecto a la pioglitazona, solamente se les solicita el cambio de prospecto con la nueva advertencia y la información adicional para pacientes.

ANTICONCEPTIVOS ORALES:

DROSPIRENONA

La drospirenona es un gestágeno análogo de la espironolactona, con actividad anti-androgénica y antiminerlocorticoide.

Existe evidencia sobre el uso de anticonceptivos orales (ACO) que contienen los

4 Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005;366:1241-2.

5 Loke YK, et al. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011;342:d1309.

6 Cohen, D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848

7 Alfabeta. <http://www.alfabeta.net/mf/srv> Consultado el 6 enero 2012.

gestágenos: gestodeno, desogestrel o drospirenona y la asociación al doble de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) frente al levonorgestrel⁸. Un estudio anidado de casos y controles junto a un análisis de cohortes adicional, con recolección de datos entre 2002 y 2009, identificó 186 casos de EDEV idiopática, indicó que en usuarias de ACO que contienen drospirenona el riesgo es aproximadamente el doble en relación a las usuarias de ACO que contienen levonorgestrel⁹.

El estudio de casos y controles de Parkin¹⁰ también aportó evidencias sobre el tema. Sus resultados indican que el uso de un ACO que contenga drospirenona se asocia a un riesgo de EDEV idiopática tres veces más alto que el uso de ACO que contienen levonorgestrel. El valor de OR para drospirenona ajustado por IMC fue de 3,3 (IC95%, 1,4-7,6) y por edad fue de 2,7 (IC95%:1,5-4,7) por 100.000/año.

Las tasas de incidencia no ajustadas fueron 23,0 (IC95%:13,4-36,9) por 100.000 mujeres/año entre las usuarias de drospirenona, frente a 9,1 (IC95%:6,6-12,2) por 100.000 mujeres/año en las usuarias de levonorgestrel.

Al respecto en Argentina, la drospirenona como parte de los ACO se encuentra aprobada y comercializada, presente en 31 marcas de fantasía, y el levonorgestrel se encuentra en 29 marcas. La ANMAT ha convocado a una reunión a las sociedades que nuclea a los especialistas en el tema, con el fin de realizar una tarea en conjunto.

BIFOSFONATOS

Aunque los bifosfonatos se han convertido en el tratamiento de referencia para la osteoporosis en mujeres con antecedentes de fracturas por fragilidad, surgen inquietudes sobre su toxicidad.

Cada vez hay más información sobre el riesgo potencial de efectos adversos graves asociados al uso prolongado de bifosfonatos.

En 2007, la publicación del ensayo clínico Horizon¹¹ con zoledronato en perfusión anual mostró que las pacientes tratadas presentaban con mayor frecuencia un aumento del riesgo de fibrilación auricular (FA) (50 pacientes vs 20; $p < 0,001$). Este hallazgo motivó una revisión de los resultados del ensayo FIT con alendronato, que reveló que este fármaco aumenta el riesgo de FA en un 0,5% en términos absolutos¹². En espera de tener más datos, es prudente considerar que los bifosfonatos **pueden incrementar el riesgo de fibrilación auricular** en algunos pacientes. Los datos no

8 Anónimo. Drospirenone-containing combined oral contraceptive Update on the risk of venous thromboembolism. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2010

9 Jick SS, et al. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011;342:d2152 .

10 Parkin L, et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011;342:d2139.

11 Black DM, et al. For the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-22.

12 Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. N Engl J Med 2007;356:1895-96

permiten implicar un bifosfonato u otro, ni la vía de administración, ni la duración de riesgo, ni los pacientes de riesgo. Se dispone de datos que vinculan el uso prolongado de bifosfonatos con un **mayor riesgo de fracturas atípicas**, ante un trauma mínimo o sin él. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó en abril del 2011, una nota informativa al respecto recomendando la suspensión del tratamiento con bifosfonatos ante la sospecha de fractura atípica, además de recomendar la reevaluación periódica del uso de los mismos cuando es por más de 5 años de duración. El pasado mes de octubre la Food and Drug Administration (FDA)¹³, obligaba a introducir en la ficha técnica de estos medicamentos información sobre esta asociación. En el Journal of Bone and Mineral Research, se publicaron los resultados de una revisión sistemática¹⁴ realizada por la American Society for Bone and Mineral Research donde las conclusiones de los autores son las siguientes:

- 1.- En pacientes con **bajo riesgo de fractura osteoporótica** no se recomienda iniciar **tratamiento** con estos medicamentos.
- 2.- Se **desconoce** la **duración óptima del tratamiento**. Estudios realizados con alendronato y risedronato han mostrado eficacia en la prevención de fracturas durante un plazo de 5 años. Si la duración del tratamiento va a ser mayor, se recomienda realizar evaluaciones anuales.
- 3.- En pacientes con **riesgo de fractura moderado** debe valorarse cautelosamente la prolongación del tratamiento. En caso de ser necesaria, se recomienda una interrupción temporal del tratamiento (“**drug holidays**”). En esta situación, no se sabe durante cuánto tiempo debería el paciente de dejar de tomar la medicación.
- 4.- Resulta necesaria la realización de más estudios que permitan determinar la eficacia real de estos medicamentos a largo plazo.

Con respecto a la asociación con cáncer de esófago resulta más controvertido porque los resultados de los estudios al respecto han aportado información contradictoria.

En cualquier caso, y **en el contexto de su mínima eficacia en la prevención de fracturas, es necesario reconsiderar de manera muy cuidadosa su relación beneficio/riesgo** antes de prescribirlos.

En **nuestro país**, se está realizando de manera espontánea la modificación paulatina de los prospectos por parte de los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contienen bifosfonatos.

13 FDA Drug Safety Communication: Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm>

14 Shane E, Burr D, Ebeling P.R. et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the american society for bone and mineral Research. Nov 2010. Journal of Bone and Mineral Research; 25(11): 2267-94.

SEGUIMIENTO DE LAS ALERTAS PUBLICADAS

MÁS SOBRE VARENICLINA

En Argentina el medicamento vareniclina se comercializa desde el año 2006. En el 2009 mencionamos en las jornadas científicas del Hospital los riesgos de síntomas neuropsiquiátricos como depresión, trastornos del comportamiento e ideación suicida. Dichos eventos continúan notificándose: entre 2008 y 2010 en Australia se notificaron 1.025 sospechas de reacciones adversas a vareniclina. Algo más de 2/3 partes de las notificaciones describían síntomas neuropsiquiátricos, entre ellos 15 suicidios entre 206 acontecimientos suicidas¹⁵.

A mediados del 2011 la FDA alertó sobre vareniclina y aumento del riesgo de IAM y otros acontecimientos CV, a raíz de los resultados de un meta-análisis.¹⁶ El objetivo de este estudio fue analizar el riesgo CV asociado al uso de **vareniclina en pacientes fumadores sin enfermedad CV**. Se incluyeron 14 ensayos clínicos con 8.200 fumadores. Los resultados mostraron que los tratados con vareniclina presentaron mayor riesgo de acontecimientos CV isquémicos o arrítmicos (riesgo absoluto de 1,06) que el grupo placebo (0,82%). Hubo un número insuficiente de muertes para poder hacer comparaciones de mortalidad. Sin embargo, los autores concluyen que los datos sobre toxicidad que van apareciendo con este fármaco obligan a la prudencia.

MÁS SOBRE SIBUTRAMINA

En septiembre de 2010 se publicaron en el New Engl J Med, los resultados del estudio SCOUT¹⁷ donde los pacientes tratados con sibutramina presentaron un aumento del riesgo de IAM y de ACV no mortales, sin un aumento de la muerte CV o por cualquier causa.

A pesar de la preocupación desde hace tiempo sobre el incremento del riesgo CV, han pasado más de 10 años hasta que un ensayo clínico de suficiente tamaño y duración aporte información relevante.

La Agencia Europea en el 2010 y la FDA en el 2011 la suspendieron.

El 19 de octubre de 2010 la ANMAT suspende la comercialización y uso de sibutramina, recomendando a los pacientes que recibían este medicamento consultar a su médico por otras opciones terapéuticas.¹⁸

15 Anónimo. Adverse reactions to varenicline are recorded. BMJ 2010;341:322.

16 Singh S, et al. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011;183:1-8.

17 James WPT, et al. for the SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med 2010;363:905-17.

18 Suspende comercialización de sibutramina. Octubre de 2010. http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Sibutramina_suspension_profesionales.pdf

CONCLUSIONES

Ante un nuevo medicamento sin beneficios clínicos bien establecidos la estrategia más recomendable es la “actitud expectante”, dado que su recomendación, promoción o utilización masiva suponen riesgos para el paciente derivados del incompleto conocimiento de su perfil de seguridad.

Frente a lo expuesto, reiteramos la importancia para la salud pública del intercambio de información y experiencias por parte de los profesionales de la salud. Generando así, un canal de información enriquecedor y valioso.

Para consultas sobre seguridad de medicamentos, solicitudes de planillas de notificación de reportes de efectos adversos, o para notificar por la web, contactarse a: <http://www.hospitalelcruce.org/farmaco/formulario.php>
O por teléfono al Servicio de Farmacología Clínica: 4210-9000 int: 5008