

# Boletín Farmacológico

Volumen 5, Número 2 / Setiembre 2014.

## Nuevos riesgos de viejos medicamentos.

*Dr. Alejandro Goyret.*

En años recientes han surgido desde las autoridades sanitarias de referencia mundial, además de los alertas vinculados a reacciones adversas o riesgos de nuevos medicamentos, otros referidos a riesgos no conocidos o poco documentados vinculados a medicamentos que hace años están siendo utilizados. Durante el año 2013, por ejemplo, surgieron varios alertas sobre “nuevos” riesgos de medicamentos “viejos”:

- pioglitazona y riesgo de cáncer de vejiga;
- rosiglitazona y morbimortalidad cardiovascular;
- antihipertensivos (antagonistas de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora, calcioantagonistas) y riesgo de cáncer;
- arritmias y muerte de causa cardiovascular por medicamentos no cardiovasculares (antipsicóticos, antidepresivos, psicoestimulantes, AINEs, antihistamínicos, cilostazol, broncodilatadores inhalatorios B2 adrenérgicos, y antimuscarínicos inhalatorios);
- riesgo de hepatotoxicidad por ketoconazol.

Comentaremos dos casos recientes: cilostazol y ketoconazol

### **CILOSTAZOL: ¿VASODILATADOR BENEFICIOSO o RIESGOSO?:**

Este fármaco es un bloqueador selectivo de la fosfodiesterasa III y de la captación de adenosina con efecto inotrópico y cronotrópico positivos, vasodilatador arterial, inhibidor de la agregación plaquetaria; disminuye triglicéridos, aumenta el colesterol-HDL.

Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1999 para reducir los síntomas de la claudicación intermitente dolorosa. En Europa, fue autorizado por la European Medicines Agency (EMA) en 2009 para la mejoría de la distancia máxima sin dolor en la claudicación intermitente dolorosa grado II de Fontaine. En Uruguay, fue incluido por el Ministerio de Salud Pública (MSP) en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) en octubre de 2007 como vasodilatador, en el nivel de prescripción a1 (medicina general).

En el año 2011 la EMA inicia una reevaluación de la relación beneficio-riesgo en base a notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico surgidas desde el Sistema Español de Farmacovigilancia. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) redacta una recomendación a los profesionales sanitarios de vigilar la aparición de reacciones adversas y potenciales interacciones de cilostazol. En 2013 EMA emite un documento luego de haberse revisado la relación beneficio/riesgo de cilostazol, en el cual en base a “datos procedentes de la

notificación de sospechas de RAMs que sugieren un riesgo de hemorragias y acontecimientos cardiovasculares, aunque la relevancia de dichos riesgos no se ha confirmado con datos procedentes de ensayos clínicos”, sugiere evitar el uso de cilostazol en pacientes de alto riesgo para estas reacciones adversas. Se sugieren además cambios en ficha técnica (indicaciones, dosificación, interacciones, contraindicaciones) que están pendientes de aprobación por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano.

La FDA norteamericana no generó documento alguno sobre este fármaco en ese momento. En Uruguay nuestro Ministerio de Salud Pública tampoco emitió nota alguna.

Comentario: Este caso es útil para comentar algunos aspectos sobre el contexto, origen, alcances y limitaciones de ciertas medidas regulatorias de la seguridad de los medicamentos.

La nota informativa de la AEMPS (MUH FV 08/2013) comienza haciendo alusión a la modesta eficacia clínica de cilostazol. Teniendo en cuenta la etiopatogenia fisiopatología de la claudicación intermitente, es obvio esperar modesta eficacia -medida en términos de cambio evolutivo de la enfermedad aterosclerótica de miembros- de cualquier fármaco que actúe sobre el tono muscular liso arterial, la hemorreología y/o la agregabilidad plaquetaria. Es así que los ensayos clínicos sobre eficacia de cilostazol son escasos, con bajo número de pacientes y evidencian sólo mejoría sintomática en términos de metros caminados libres de dolor al comparar este fármaco con otros como pentoxifilina, también con eficacia clínica limitada a la mejoría sintomática.

El mecanismo de acción y perfil farmacológico de cilostazol permite razonar la posibilidad de reacciones adversas cardiovasculares y hemorrágicas. Las mismas, de hecho, están descritas en la ficha técnica de los medicamentos registrados con este principio activo. Entonces, ¿por qué una agencia sanitaria de referencia como EMA emite un alerta y otra como FDA no?

Este es un ejemplo clásico de alerta surgido a partir de datos de notificaciones espontáneas de RAMs desde el Sistema Español de FV. Si bien no disponemos de dichos datos, sí sabemos que la AEMPS utiliza estrategias estadísticas para “detectar precozmente” cambios en la frecuencia esperada de eventos notificados. Obviamente que esta metodología de trabajo no sirve para medir riesgo (es imposible conocer el número de población expuesta, y existe subregistro y/o sesgo), pero sí permite detectar situaciones de uso en pacientes con posibles factores de riesgo, así como establecer una presunción, o hipótesis sobre riesgo que debe confirmarse o descartarse por ejemplo con estudios epidemiológicos.

También es un ejemplo del diferente contexto y variadas formas de accionar en diferentes países. En Europa cilostazol tiene apenas cinco años de aprobado, por tanto es esperable que esté bajo la mirada de los sistemas de vigilancia sanitaria. En EEUU, que este medicamento lleva más de diez años de aprobado, no hay alertas relacionados al cilostazol. En Uruguay tampoco surgió nota alguna desde el MSP. Por último es importante comentar que este tipo de alertas aisladas -si no se insertan en un plan de minimización de riesgos y daños por el fármaco- tienen poco impacto en los hábitos de prescripción y uso.

### **KETOCONAZOL: ¿DEBEMOS ABANDONARLO?:**

Es un antifúngico imidazólico de uso por vía tópica y sistémica, utilizado desde hace muchos años (fue aprobado por FDA en 1981) para el tratamiento de infecciones de piel, pelo y uñas, inducidas por dermatofitos y/o levaduras siempre que no puedan

ser tratadas localmente; infecciones del tracto gastrointestinal producidas por levaduras; candidiasis vaginal recurrente que no responde al tratamiento local; micosis sistémicas, y para la profilaxis de infecciones por hongos en pacientes inmunocomprometidos con mayor riesgo. Según la ficha técnica las RAMs frecuentes (>1%) son digestivas (náuseas, diarrea, dolor abdominal), cefaleas, y toxicidad hepática.

El 26 de julio de 2013 la FDA emite un anuncio de seguridad (warning) alertando sobre el riesgo de daño hepático grave, insuficiencia suprarrenal e interacciones medicamentosas vinculados al uso de Nizoral (ketoconazol) en cápsulas por vía oral. Comunica además que este medicamento no debe ser usado como primera elección para el tratamiento de micosis alguna, sino como alternativa sólo en caso que micosis endémicas cuando haya intolerancia o falta de disponibilidad de otros antifúngicos. En el comunicado se señala que no se ha vinculado a los preparados tópicos de ketoconazol (cremas, lociones, champúes, jabones, geles) con los riesgos y reacciones adversas hepáticas y adrenales. FDA se apoya en el comunicado que hizo ese mismo día (26 de julio de 2013) la EMA, que recomienda a los países miembros suspender la autorización de comercialización de preparados orales de ketoconazol debido a que el Comité de Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP) concluyó que el riesgo de daño hepático sobrepasa el potencial beneficio de su uso. La agencia norteamericana no recomienda lo mismo sino que limita las indicaciones de uso, agrega contraindicaciones y solicita cambios en el prospecto de Nizoral cápsulas. En Uruguay, en diciembre de 2013 la Dirección General de la Salud del MSP emite un comunicado del Comité Nacional de FV al Cuerpo Médico, con cambios en las indicaciones y el perfil de seguridad de los medicamentos que contienen ketoconazol para administración sistémica. Este comunicado se basa en las decisiones tomadas en FDA y EMA, y en la opinión de expertos académicos en dermatología, parasitología e infectología. Básicamente recomienda limitar el uso de ketoconazol oral a situaciones de no disponibilidad, intolerancia o resistencia a otros antifúngicos de similar eficacia; micosis sistémicas raras con eficacia demostrada. En caso de requerirse su uso, hacerlo por el menor tiempo posible y a la mínima dosis eficaz, con estricto control de los pacientes.

Comentario: A diferencia del anterior, este caso es un ejemplo de medidas regulatorias basadas en datos de estudios epidemiológicos, y de las diferencias entre una y otra autoridad sanitaria.

EMA recomienda la suspensión del registro de venta para los productos con ketoconazol oral en todos los países miembros de la Unión Europea basándose en que estos medicamentos fueron suspendidos en Francia debido a un balance beneficio/riesgo negativo, dado el alto riesgo de hepatotoxicidad, y que su beneficio no supera al de otras alternativas. EMA afirma que sin urgencia los pacientes deben hablar con sus médicos para estudiar alternativas terapéuticas. Esta medida radical no generó vacío terapéutico, por la existencia de otros antifúngicos con similar eficacia y mejor perfil de seguridad. De hecho, es evidente que en los últimos veinte años el advenimiento de otros antifúngicos ha disminuido el uso de ketoconazol. En forma más conservadora, FDA, basado en el alerta de EMA, anuncia cambios en las condiciones de registro de productos de uso oral con ketoconazol, recomendando evitarlo como tratamiento de primera línea en micosis sistémicas. Nuestro MSP se hace eco de estas autoridades regulatorias emitiendo un comunicado de los riesgos de hepatotoxicidad de ketoconazol oral. Nos parece importante destacar que estas recomendaciones referidas a la elevada incidencia de hepatotoxicidad de ketoconazol oral respecto a otros antifúngicos, se

basan en un único estudio con más de diez años de antigüedad: “A cohort study of the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs”, publicado en el año 1999. Es un estudio de cohorte retrospectiva llevado a cabo por el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica, el Departamento de Epidemiología y Bioestadística de la Universidad Erasmus y Novartis Global Epidemiology, que estimó el riesgo de falla hepática aguda entre usuarios de antifúngicos de una base de datos del Reino Unido. La cohorte estudiada fue de 69830 pacientes que habían recibido al menos una prescripción de tratamiento antifúngico oral (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, terbinafina y griseofulvina) entre 1991 y 1996. Se detectaron 16 casos de falla hepática aguda de los cuales sólo 5 casos fueron vinculados a exposición a antifúngicos: 2 vinculados a ketoconazol, 2 a itraconazol, 1 a terbinafina, y ninguno referido a fluconazol o griseofulvina. En base al bajo número de casos detectados aportan incidencias crudas, y miden riesgo relativo comparando con no usuarios, obteniendo cifras elevadas de riesgo relativo para ketoconazol (RR = 228,0, IC 95% entre 33,9 y 933,0) e itraconazol (17,7 con IC 95% . Es así que el trabajo concluye que “el elevado riesgo observado para ketoconazol oral debe ser un argumento para revisar su rol como opción terapéutica inicial en el tratamiento de micosis no complicadas, y reservarlo para las micosis profundas”.

Por otra parte el alerta de EMA reconoce el uso “off label” de ketoconazol en el síndrome de Cushing (por su capacidad de inhibir la síntesis y estimular el metabolismo microsomal hepático de corticoides), y solicita a los países miembros que aseguren la disponibilidad del tratamiento para estos pacientes. En este sentido la AEMPS establece que luego de la retirada del producto, los pacientes con síndrome de Cushing podrán obtenerlo bajo las condiciones de uso de medicamentos en situación especial, por ser una patología de baja prevalencia y pocas alternativas terapéuticas. FDA sólo menciona la posibilidad de insuficiencia suprarrenal e interacciones con otros fármacos por su capacidad de inducir el citocromo. MSP no menciona este punto.

La medida europea de retirar ketoconazol oral de su mercado parece lógica en primera instancia por motivos de seguridad y porque no genera ningún “agujero terapéutico” debido a que ketoconazol ha sido desplazado por la aparición de otros antifúngicos de similar eficacia y mejor perfil de seguridad. Sin embargo, surge la pregunta: este trabajo financiado por la industria, publicado 13 años atrás, que con múltiples sesgos describe un alto riesgo de falla hepática aguda con dos casos en mil expuestos, ¿es evidencia suficiente para tomar la decisión de retirar un medicamento presente en el mercado hace mucho años? De todas maneras, es necesario recordar que en nuestro medio existen alternativas de tratamiento antimicóticos mas seguros y eficaces que ketokonazol.

Finalmente, es importante destacar que el balance beneficio/riesgo de un medicamento es dinámico, varía según las diferentes formas de uso y la evidencia que surge en cada momento.

No debemos perder de vista que hemos comentado sobre decisiones tomadas por grupos de expertos de agencias internacionalmente reconocidas, tomadas como referente por otras. No se debe juzgar rápidamente sus decisiones pero tampoco asumirlas como verdad absoluta.

Un elemento importante para dar la justa relevancia clínica a cualquier alerta sanitaria sobre medicamentos, es tomar en cuenta la fuente de la cual surgen. La rápida lectura sin una revisión crítica de su fuente, puede llevar a un desmedido alarmismo o por el contrario a una riesgosa infravaloración por parte de prescriptores

y usuarios. Otros elementos importantes a valorar son el entorno en el que se emiten los alertas, si es un fármaco de uso frecuente o no, la incidencia y genio evolutivo de la patología para la cual se utiliza.

### **Bibliografía consultada:**

- 1.- Farmacología Humana, Florez, 5º edición.
- 2.- Nota Informativa AEMPS, NI MUH (FV) 09/2011, [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_09-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_09-2011.htm)
- 3.- Nota EMA 432411/2013 disponible en <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho25029.htm#top>
- 4.- Nota informativa AEMPS, NI MUH (FV) 08/2013, [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_08-2013-cilostazol.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_08-2013-cilostazol.htm)
- 5.- Nota Informativa de farmacovigilancia de AEMPS número 21, de julio de 2013 disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_21-2013-ketoconazol.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_21-2013-ketoconazol.htm)
- 6.- FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems, disponible en <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm362415.htm>
- 7.- Nota MSP 30/01/2014 disponible en <http://www.msp.gub.uy/publicación/evaluación-en-el-perfil-de-seguridad-de-medicamentos-que-contienen-ketoconazol.htm>
- 8.- García Rodríguez LA, Duque A, Castellsague J et al. A cohort study of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs.