

INFORMES DE FARMACOVIGILANCIA

DENOSUMAB (Anticuerpo monoclonal) - Riesgo de osteonecrosis de mandíbula

Denosumab es un fármaco **indicado** para el tratamiento de la **osteoporosis** en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, así como para el tratamiento de la **pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata** con riesgo elevado de fracturas. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se une con gran afinidad y especificidad al ligando RANKL, impidiendo la activación del receptor RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir esta interacción se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. Entre las **reacciones adversas más comunes** a este fármaco, cabe destacar: infecciones del tracto respiratorio y urinario, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea y dolor de las extremidades.

La Agencia reguladora de medicamentos de Irlanda informa la contraindicación de uso de productos que contienen denosumab como principio activo en pacientes que presentan lesiones de cirugía oral o dental sin cicatrizar por aumentar el riesgo de **osteonecrosis mandibular (ONM)**. La osteonecrosis es una entidad clínica poco frecuente, asociada a una alteración del aporte sanguíneo o a una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos. Clásicamente la osteonecrosis se ha relacionado con el alcoholismo, enfermedades como el lupus, la anemia de células falciformes, vasculitis o la enfermedad de Caisson (enfermedad por descompresión), y con algunos tratamientos como corticoides y radioterapia.

A lo largo de los años 2003 y 2004 se publicaron los primeros casos de ONM en pacientes que tomaban bifosfonatos.

Además, el riesgo de ONM aumenta con la manipulación dental y la mala higiene, de manera que al exponerse el hueso a la flora oral tras las extracciones dentarias, se sobreinfecta produciendo dolor importante, tumefacción, supuración purulenta y necrosis ósea progresiva muy difícil de tratar.

En Argentina en los últimos tres años (2012-2015), según el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT), se han recibido 80 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con denosumab, incluyendo: 1 caso de osteonecrosis mandibular.

Bibliografía

- Dirección Provincial de Bioquímica, Farmacia y Droguería Central. Programa Provincial de Farmacovigilancia. Boletín Informativo N 08/2015. [Acceso Noviembre 2015]. Disponible en: <https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/222964/1168079/file/BI%2008%20-%20seguridad%20de%20medicamentos.pdf>
- Ceccotti, E. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. IntraMed . [Acceso Noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=76321>

KETOCONAZOL - Riesgo de hepatotoxicidad

El **ketoconazol** es un antimicótico de acción sistémica y amplio espectro, especialmente indicado para el tratamiento de **infecciones micóticas de diferentes géneros** y en diversas localizaciones. Su espectro de acción abarca Blastomyces , Histoplasma, Aspergillus, Cryptococcus, Candida, Trichophyton spp, Microsporium, Malassezia, Phytium, dermatiaceus fungi y Pseudomicetomas

Actúa inhibiendo la biosíntesis del ergosterol por unión con las enzimas P-450 citocromo del hongo. El ketoconazol tiene una alta afinidad por las enzimas P-450 citocromo fúngicas pero no de la de los mamíferos. El ergosterol es un componente esencial de la membrana celular fúngica. Si la síntesis de ergosterol se altera, la membrana celular fúngica se torna defectuosa. Concomitantemente los precursores del colesterol se acumulan y el volumen de la célula micótica se incrementa provocando la ruptura de la misma.

En 2013 la Agencia de Medicamentos de Estados Unidos, así como la europea y la 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 observó 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. Por otro lado, puede causar insuficiencia suprarrenal al disminuir la producción de corticosteroides endógenos.

El ANMAT recomienda:

- Limitar el uso de ketoconazol a los casos de infecciones sistémicas serias. El ketoconazol ya no se recomienda para el tratamiento de las infecciones por Candida y dermatofitosis.
- Monitorear los parámetros de función hepática (enzimas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, RIN) antes de comenzar un tratamiento con ketoconazol, y medir los valores de alanina aminotransferasa [ALAT] de forma semanal mientras dure el tratamiento.
- Suspender el ketoconazol si los valores de ALAT se elevan por encima de los valores normales o aumentan un 30% por sobre el valor basal, o si el paciente presenta signos y/o síntomas de hepatopatía.
- No utilizar ketoconazol 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.

En los últimos tres años (2012-2015), en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, se han recibido 2 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con ketoconazol, ninguna de ellas reportada con hepatotoxicidad.

Bibliografía

- Dirección Provincial de Bioquímica, Farmacia y Droguería Central. Programa Provincial de Farmacovigilancia. Boletín Informativo N 08/2015. [Acceso Noviembre 2015]. Disponible en: https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/222964/1168079/file/BI%2008%20-%20seguridad_de_medicamentos.pdf
- ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos – JULIO 2013. [Acceso Noviembre 2015]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Novedades_FVG_Julio_2013.pdf
- 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. [Acceso Noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM362444.pdf>

CLOPIDOGREL – Tratamiento prolongado

El **clopidogrel** es un medicamento **antiagregante plaquetario** que se usa para **prevenir los coágulos de sangre en pacientes que han sufrido un ataque cardíaco**, un derrame cerebral o problemas de circulación en brazos y piernas. Actúa impidiendo que las plaquetas de la sangre se aglutinen para formar los coágulos que pueden producirse debido a ciertas afecciones.

Para investigar el riesgo mayor de muerte y las muertes relacionadas con el cáncer de los que se informó con el uso del clopidogrel en un ensayo clínico a gran escala conocido como el ensayo para la Doble Terapia Antiagregante Plaquetaria (DTAP), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) analizó los resultados de éste y otros ensayos clínicos a largo plazo y a gran escala de este medicamento, usando los datos disponibles sobre tasas de mortalidad, muertes por cáncer o informes de cáncer como uno de los efectos adversos. La tabla siguiente muestra los resultados de los metanálisis:

	Nº pacientes incluidos	Clopidogrel con aspirina a largo plazo	Clopidogrel con aspirina o sólo aspirina a corto plazo
Incidencia general de muerte	56,799	6,7%	6,6%
Incidencia de efectos adversos cancerosos	37,835	4,2%	4,0%
Incidencia de muerte por cáncer	40,855	0,9%	1,1%

La FDA determinó en esta evaluación que **el uso prolongado** del medicamento anticoagulante clopidogrel **no aumenta ni reduce el riesgo general de muerte en pacientes que padecen o que corren el riesgo de padecer afecciones cardiacas. También indica que no hay indicios que el clopidogrel aumente el riesgo de contraer cáncer o de morir a causa del mismo.**

La mencionada agencia aconseja a los pacientes no dejar de tomar el clopidogrel u otros medicamentos antiagregantes plaquetarios, porque hacerlo puede aumentar el riesgo de presentar ataques cardíacos y coágulos en la sangre; y consultar con su profesional de la salud si tiene alguna pregunta o inquietud sobre la droga.

Bibliografía

- FDA. Drug Safety and Availability. Plavix (clopidogrel): Drug Safety Communication - Long-term Treatment Does Not Change Risk of Death. 11/06/2015. [Acceso Noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm471531.htm>