

SUPLEMENTO No 1 AL BOLETÍN DE FARMACOVIGILANCIA No. 18

ROSIGLITAZONA: ALERTA DE SEGURIDAD Y DECISIONES A LA FECHA.

Alertas y decisiones de seguridad

La historia es relativamente corta y los hechos parecen sencillos de relatar:

El 21 de Mayo de 2007 la FDA, publicó una alerta de seguridad con relación al producto rosiglitazona (AVANDIA®) en el que se informaba de un incremento del riesgo de infarto de miocardio y muerte relacionada a problemas cardiovasculares. Al respecto, el titular del registro (GSK) incluía los eventos isquémicos como parte de la información de la etiqueta del medicamento.

La alerta se generó a partir del análisis de 42 ensayos clínicos realizados con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los que se comparaba el uso de rosiglitazona contra placebo, publicado el 17 de Mayo de 2007 en The New England Journal of Medicine titulado "Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Cause" del doctor Steven E. Niessen et al^{2,3}.

En dicha alerta, la FDA comunicó que se había iniciado una revisión de la información disponible pues no había confirmado la

significancia del incremento del riesgo de eventos isquémicos en el contexto de otros estudios.

La presentación pública del informe de seguridad fue realizada el día 30 de Julio de 2007 por la agencia a un comité asesor de expertos independientes. En dicha reunión se aceptó 20 votos a 3 que la evidencia mostraba un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes de tipo 2. Sin embargo, se recomendó su mantenimiento en el mercado 22 votos a 1⁴.

Según se explicó posteriormente, si bien existe una asociación entre el medicamento y el riesgo coronario, no hay datos que avalen una retirada drástica del medicamento y no esta claro que sus efectos sean peores a los de otros antidiabeticos⁵.

En todo caso se determinó que deberían aumentarse las advertencias sobre los posibles efectos del medicamento y el

CONTACTENOS

Grupo de Farmacovigilancia INVIMA / UN
Teléfono: 294 8700 Ext.: 3917
invimafv@invima.gov.co
www.invima.gov.co

Indicé

REPORTE AL DÍA

APORTES DE LA RED

ALERTAS

distintivo de "caja negra" que identifica los medicamentos con mayor potencial tóxico en Estados Unidos.

Sin embargo, resulta más compleja la revisión y mucho más importante si se trata de analizar otros aspectos relacionados con el uso de la rosiglitazona y las alternativas terapéuticas existentes.

El lugar en terapéutica⁶

El ritmo del desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes no había sido nunca tan rápido como ahora. Actualmente, se dispone de nueve grupos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (hace diez años sólo había cuatro). Para cada uno se indica su eficacia en términos de reducción de la hemoglobina glicosilada a la que puede dar lugar:

Con más de 30 fármacos disponibles, que pueden usarse en monoterapia o en numerosas combinaciones, es preciso preguntarse cuántos son necesarios para combatir la epidemia de diabetes de tipo 2, y a qué costo. Cualquier nuevo medicamento es en principio bienvenido, pero también es cierto que los últimos en aparecer no son en general más potentes y a menudo son menos eficaces para disminuir la glucemia, comparados con los tres grupos más antiguos (insulina, sulfonilureas y biguanidas), todos ellos con más de 50 años de experiencia clínica.

Para decidir la aprobación de un nuevo antidiabético, la FDA aplica criterios de eficacia (sobre la hemoglobina glicosilada) y toxicidad. Sin embargo, el proceso de aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes debería considerar la contribución adicional y única que cada uno de ellos puede aportar al tratamiento de la enfermedad⁷, en especial la reducción de complicaciones macro y micro vasculares.

Los pacientes diabéticos tienen un riesgo incrementado de sufrir complicaciones importantes a largo plazo como falla renal, amputación de miembros inferiores, neuropatías y ceguera entre otras.

Particularmente, las personas con diabetes tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular la cual se constituye en la causa principal de muerte.

Durante la evolución de la diabetes se genera un deterioro progresivo y por muchos años de las condiciones metabólicas sistémicas y del funcionamiento de varios órganos identificados.

En el caso de las tiazolidinedionas (glitazonas), uno de los grupos de fármacos usados en el manejo de diabetes mellitus tipo II, la primera aprobación data de 1997 (troglitazona). Cuando se vio que este fármaco podía ser causa de insuficiencia hepática, en algunos casos fulminante, el fármaco fue retirado en otros países. No obstante la FDA y su comité asesor la mantuvieron en el mercado norteamericano durante dos años más. Para Jerry Avorn, un experto crítico de los procesos de registro y evaluación de seguridad de fármacos en el mercado norteamericano; 10 años después su hermana la rosiglitazona implicada en infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, no ha demostrado aún un efecto beneficioso relevante sobre la diabetes y la morbimortalidad cardiovascular no se han establecido de manera definitiva. A pesar de ello la rosiglitazona se utiliza de manera generalizada en el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2.

Para GSK, titular del registro de rosiglitazona, ésta es eficaz usada como monoterapia o en combinación con otros medicamentos hipoglicemiantes orales, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio, para lograr un control glucémico en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2). GSK hizo público su desacuerdo con el artículo que dio origen a la alerta de seguridad en abril de 2007. Resalta el laboratorio que el artículo mencionado ha sido tema de controversia en el medio científico y ha causado demasiada ansiedad entre los pacientes. Adicionalmente, GSK argumenta que se están desarrollando actualmente otros cuatro estudios a largo plazo que incrementarán los datos disponibles

con respecto a la seguridad cardiovascular del medicamento: BARI-2D, ACCORD, VADT, APPROACH⁸.

Al respecto, en el mes de Agosto se dio a conocer a través de una carta de **“Apreciado Doctor”** a los médicos incluidos en los paneles de visita médica de GSK, la última actualización de la información para prescribir del producto rosiglitazona que ha sido sometida a consideración al INVIMA, el día 13 de Agosto de 2007. Esta actualización se emite como resultado de la revisión realizada por GSK de todos los datos de investigación y práctica clínica existentes, de acuerdo a lo presentado al Comité Asesor de la FDA de los Estados Unidos el pasado 30 de Julio de 2007. La actualización informa sobre las nuevas consideraciones con respecto al uso de rosiglitazona en pacientes con falla cardíaca congestiva, así como sobre el uso concomitante de rosiglitazona con insulina para el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2⁹.

Este caso muestra cómo la aprobación, prescripción y vigilancia de la seguridad de los medicamentos de prescripción supone una mezcla complicada de ciencia, conocimientos normativos, juicio clínico, negocios y política. Una vez más, al parecer frente a la misma evidencia y los mismos datos, son diferentes las percepciones y las decisiones. Mientras tanto, como lo menciona Avorn, se hace especialmente importante para la comunidad científica mantenerse independiente, realizar análisis rigurosos y hacer oír su voz claramente, con el fin de asegurar que las decisiones sobre revisiones de fármacos se basan solamente en los resultados presentados.

Frente a la disponibilidad de Rosiglitazona en el mercado y a su potencial uso es importante el llamado al seguimiento intensivo de la toxicidad cardiovascular y ósea del medicamento, en el marco de los programas de farmacovigilancia institucionales.

SOBRE EL NELFINAVIR Y OTROS MESILATOS

Como es sabido en junio de 2007, algunos lotes de Viracept[®] (nelfinavir mesilato), un inhibidor de la proteasa utilizado en la terapia triconjugada de la infección por VIH, fueron retirados del mercado Europeo debido a la presencia de un contaminante identificado como el éster etílico del ácido metanosulfónico¹⁰.

En Colombia, productos Roche confirmó la existencia de estos lotes en el mercado, razón por la cual decidió hacer extensiva la medida tomada en el mercado europeo.

El día 27 de septiembre la Agencia Europea de Medicamentos estableció que el producto podría seguir comercializándose considerando fueron verificadas las medidas preventivas y correctivas asociadas a la

producción de Viracept[®] (nelfinavir mesilato)¹¹.

Con fines ilustrativos se presentan algunos aspectos químicos y toxicológicos y recomendaciones relacionadas con la alerta.

Los aspectos químicos y toxicológicos

En química farmacéutica, el ácido metanosulfónico ha sido empleado exitosamente como una alternativa a los clorhidratos (hidrocloruros) convencionales para obtener cristales de sales provenientes de fármacos que contienen grupos amino. La agencia Europea describe algunos ejemplos de tales mesilatos: betahistina, bromocriptina, deferoxamina, dihidroergotamina, doxazosin, pefloxacina, pergolida y fentolamina.

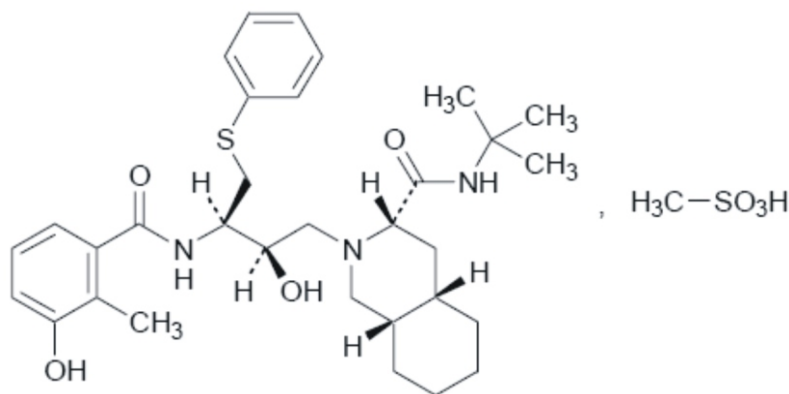


Figura 1. Molécula de Nelfinavir Mesilato.

En algunos casos, puede haber distintas ventajas de utilizar mesilatos en vez de los clorhidratos, por ejemplo mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad y la ausencia del efecto del ión común.

Por varios años, ha existido interés en investigar la potencial formación de alquil mesilatos durante el tratamiento de la base libre de los fármacos tratados con el ácido metanosulfónico por presencia de residuos de alcoholes de cadena corta (metílico, etílico e isopropílico). Figura 1.

Se ha establecido que cantidades superiores a 1 ppm de alquil mesilatos formados durante el proceso de síntesis podrían producir efectos genotóxicos por su capacidad de modificar macromoléculas, especialmente DNA. Las investigaciones preclínicas asignan mayor capacidad genotóxica al etilmesilato en relación con el metil e isopropil mesilato.

Se resalta que los experimentos realizados por David J. Snodin, concluyen que es poco

probable la formación de estos ésteres de cadena corta, cuando se utilizan cantidades estequiométricas de los reactantes (aunque se permite un exceso de ácido metanosulfónico) y un pH neutro¹².

La alerta producida por la agencia europea llamaba la atención sobre el establecimiento de un plan de mejoramiento del control de la producción de Nelfinavir de manera que se evitara la presencia de las impurezas mencionadas.

En todo caso, como se anotó en diferentes medios, no hay razones que justifiquen el cambio del esquema antirretroviral y sigue siendo importante la identificación de **todas** las personas que hayan consumido el Viracept® con los datos básicos (nombre y teléfono especialmente) al INVIMA (tel: 2948700) y/o al Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional (CIMUN): teléfono 3371724 con el fin de realizar seguimiento, especialmente si se trata de gestantes y los niños.

- 1 Disponible en <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/rosiglitazoneHCP.pdf>. Consultada agosto 30 de 2007.
- 2 Nissen S. E. and Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. NEJM. 2007. 356:: 24: 257-2471. disponible en <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa072761>. Consultada Agosto 30 de 2007.
- 3 Editorial acompañante B.M. Psaty and C.D. Furberg Rosiglitazone and Cardiovascular Risk. Disponible en <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJM078099>. Consultada Agosto 30 de 2007.
- 4 Agenda y participantes, disponible en <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder07.htm#EndocrinologicMetabolic>
- 5 **Endocrinologists Welcome FDA Avandia Recommendation**. declaración disponible en www.aace.com.
- 6 Revisión SIETES. Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud Fundación Institut Català de Farmacología. <http://www.sietes.org>

- 7 Nathan DM. Finding new treatments for diabetes - how many, how fast... How good?. *N Engl J Med*. 356: 356-437.
- 8 Documento presentado por GSK a la reunión de expertos de julio de 2007. disponible en <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-01-sponsor-backgrounder.pdf>
- 9 Comunicación GSK, preparada por pasante de farmacia en el programa de farmacovigilancia de la empresa. Septiembre de 2007.
- 10 EMEA. **QUESTIONS AND ANSWERS ON THE RECALL OF VIRACEPT** London, 6 June 2007. Doc. Ref. EMEA/251718/2007 .
- 11 Más información: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/25128307en.pdf>
- 12 Snodin D. Residues of genotoxic alkyl mesylates in mesylate salt drug substances: real or imaginary problems? *Regulatory Toxicology and pharmacology* 45; 2006: 79-90.

APORTE DE LA RED

EXPERIENCIA DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA EN EL VICHADA

Carolina Campos (Seccional de Salud del Vichada)

El Departamento del Vichada está dividido en cuatro municipios, Puerto Carreño, La Primavera, Santa Rosalía y Cumaribo. Existen además 46 resguardos indígenas legalmente constituidos y 6 comunidades y/o asentamientos.

De acuerdo con las proyecciones poblacionales del DANE, para el año 2004, el departamento presenta 93.745 habitantes. La composición étnica de la población deja ver que el mayor peso porcentual se encuentra en los grupos de edades comprendidas entre los 2 y 14 años y entre los 15 y 44 años, tanto en hombres como en mujeres, estos últimos constituyen el grueso de población económicamente activa del Departamento.

De acuerdo con la distribución población en el territorio se puede establecer que el Vichada es un departamento eminentemente rural. *El 83% de la población está ubicada en la zona rural*, es decir en centros poblados, fincas y viviendas dispersas, en resguardos y asentamientos indígenas, mientras que *el 17% se ubica en la zona urbana*.

Con relación a su conformación poblacional, el departamento posee una alta participación de la población indígena de las etnias sikuni, piapoco, puinave, piaroa, curripaco, saliva, cubeo, cuiba y amorúa

Los servicios de salud en el Departamento son ofrecidos en su mayoría por IPS públicas, a través de dos Empresas Sociales del Estado de I y II nivel de atención, las cuales agrupan un total 24 Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, representadas en Un (1) Hospital de II Nivel de Atención, con sede en Puerto Carreño; Tres (3) Hospitales Locales de I Nivel Ubicados en los municipios de Cumaribo, La Primavera y Santa Rosalía; Tres (3) Centros de Salud Con Camas, ubicados en El Sejal, Wérima y Santa Rita en el Municipio de Cumaribo, y Diecisiete (17) Puestos de Salud, distribuidos en todo el departamento. El acceso a las zonas se dificulta por las precarias vías de acceso, por las difíciles

condiciones geográficas en donde es necesario acceder únicamente por vía aérea y trasladarse por el vecino país Venezuela para llegar a varios sitios del municipio de Cumaribo.

El estado de salud del departamento determinado con base en el comportamiento de los principales indicadores del sector muestra una situación problemática representada en altos índices de mortalidad perinatal e infantil; desnutrición infantil; alta prevalencia de patologías infecciosas como ETS, VIH y tuberculosis; de enfermedades transmitidas por vectores y de enfermedades diarreicas y respiratorias. Este grado de vulnerabilidad se asocia principalmente a la situación sanitaria y de riesgos ambientales, la presencia de factores de riesgo del consumo, la insuficiente vigilancia epidemiológica y ambiental, la presencia de cultivos ilícitos en la zona selvática, el difícil acceso a las zonas y los factores de orden público que impiden en gran medida las acciones de vigilancia y control.

Respecto al tema de farmacovigilancia hasta el año 2005, se tenía desconocimiento respecto a la vigilancia y control de las Reacciones Adversas Producidas por medicamentos. A partir de este año y gracias a la iniciativa del ente rector INVIMA, se recibió la asistencia técnica por parte del Doctor Rodrigo Varcalrcel, quien aportó sus conocimientos e incentivo a los profesionales de la Seccional y el programa empezó a funcionar en la Secretaria Seccional de Salud, liderado a nivel departamental por el Laboratorio Departamental de Salud Pública en donde se hace la referencia y contrareferencia de los FORAM (Reportes de reacciones Adversas Producidas por Medicamentos) con el INVIMA y a su vez se hace la capacitación continua a todos los profesionales que prestan su servicios social obligatorio en el departamento.

Para el año 2006 el INVIMA realizó su segunda visita de asistencia técnica, en donde se lograron convocar profesionales de las fuerzas militares de Puerto Carreño y profesionales de la salud de esta ciudad. A

finales de año 2006 se extendió la invitación al Doctor José Julián López docente de la Universidad Nacional de Colombia, quien no aportó sus conocimientos y su experiencia; a esta capacitación asistieron profesionales de la salud de los Centros de Salud con Camas y Hospitales de todo el departamento, en donde se logró sensibilizar a cerca del programa de farmacovigilancia y el programa MUDE (Medicamentos Utilizados Durante el Embarazo).

Respecto a los reportes realizados a la Seccional de salud, en la Base de datos departamental actualmente se cuenta con 36 reportes de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM), en donde se evidencia que en el año 2005 se notificó el 52.7% (19 reportes), en el año 2006 el 19.4% (7 reportes) y en el primer semestre de 2007 el 27.9% (10 reportes). Cabe resaltar que los reportes son enviados voluntariamente y a su vez dependen de la sensibilización de los profesionales de la salud y el compromiso frente al programa.

Las instituciones que han realizado reportes al programa Departamental en el primer semestre de 2007 son El Hospital Local de Santa Rosalía con 7 reportes (70%) y el Hospital Local de Cumaribo con 3 reportes (30%).

Al respecto, resulta prioritario adelantar actividades de información, capacitación, y sensibilización que permitan incrementar y/o mejorar los reportes a nivel institucional.

Respecto a la clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), en el año 2005 de los 19 reportes realizados el 5.0% (1) fue Inclasificable, el 16% (3) fue Seria y el 79% (15) fue No seria. En el año 2006 de los 7 reportes notificados el 43% (3) fue Inclasificable, el 14% (1) fue Seria y el 43% (3) fue No seria. En el año 2007 de los 10 reportes notificados la clasificación del 100% fue No Seria.

De los 36 reportes de RAM notificados al Laboratorio Departamental de Salud Pública, se observa que la RAM mas frecuente fue

RASH con un 13.8% (5), náuseas con un 11.1% (4), epigastralgia con un 5.5% (2), polimenorrea con un 5.5% (2), el otro 64.1% (23) corresponde a RAM como debilidad, vértigo, escalofrío, reacción maculo eritematosa, xerostomía, disfagia, metrorragia, Cefalea, Tos, Dificultad para respirar, retracciones subcostales, disnea, dolor abdominal, entre otras.

CONCLUSIONES

Se observa evolución del programa de farmacovigilancia en el departamento y su impacto en la vigilancia y control de las reacciones adversas a medicamentos. Existen dificultades, entre las que se encuentran la alta rotación de los profesionales de la salud del departamento, en su mayoría de servicio social obligatorio, además del bajo interés de reportar la

aparición de RAMs. Se espera continuar con el programa en el departamento y a su vez seguir contando con el apoyo de los diferentes actores departamentales y nacionales para fortalecer el programa en el Vichada.

REFERENCIAS

1. PLAN DE DESARROLLO DEPARTAMENTAL MI VICHADA. Abril de 2004.
2. SISTEMA DE INFORMACION SECRETARIA SECCIONAL DE SALUD DEL VICHADA. Base de Datos de Farmacovigilancia 2005-2007.
3. SIVIGILA Sistema de Vigilancia Epidemiológica. Departamento del Vichada. Área de Epidemiología 2007.