



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Boletín institucional **Segurimed**

Enero - Marzo de 2017
Volumen 2 | Número 1.

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en
[idimedicinausmp](#)

Resolución Decanal N° 0105-2017-FMH-USMP .

Editorial

El presente número del boletín SEGURIMED, informa una interacción clínicamente relevante entre fenilefrina y paracetamol, una combinación ampliamente utilizada, pero que solo recientemente se ha descubierto sus consecuencias son importantes, especialmente en pacientes hipertensos. Además, se desarrolla una comunicaron sobre la seguridad de las vacunas frente al VPH disponibles en la actualidad en el Perú, fundamentada en revisiones de estudios pre y postmarketing. Finalmente, se reporta un nota sobre uno de los antimicóticos del grupo de los azoles frecuentemetne utilizados, el fluconazol y sus aspectos de seguridad en gestantes.



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación



Interacción fármaco-fármaco entre fenilefrina y paracetamol



La agencia reguladora de Canadá, Health Canada, publicó en el mes de noviembre 2016 la revisión de seguridad sobre la interacción fármaco-fármaco entre fenilefrina y paracetamol, medicamentos usualmente disponibles para venta sin prescripción médica y utilizados para el alivio de los síntomas asociados a la gripe, resfrío común y alergias.

La revisión de la agencia canadiense concluyó que la evidencia muestra esta interacción entre ambos fármacos y que ésta interacción puede llevar a un aumento en los niveles de fenilefrina en el cuerpo; las personas con presión sanguínea elevada o enfermedad cardíaca pueden ser más vulnerables a los eventos adversos de fenilefrina en caso de administrarse ambos fármacos concomitantemente. En la actualidad, no hay evidencia suficiente que esta interacción represente un riesgo significativo para personas sanas [1].

Como antecedente, en el año 2015, Atkinson et al. publicaron un estudio en el que buscaron investigar las interacciones farmacocinéticas entre fenilefrina y paracetamol, una combinación ampliamente usada sin prescripción médica, pero con poca información sobre su farmacocinética al ser usados de forma concomitante. Los investigadores encontraron que la biodisponibilidad relativa de fenilefrina 10mg se duplicó [95%CI 1.89, 2.31] cuando se combinó con paracetamol 1000 mg, mientras que el tiempo medio de absorción se redujo en un 50 %. Cuando se combinó con paracetamol 500 mg, la biodisponibilidad aumentó en un 64 %. En conclusión, la biodisponibilidad relativa de fenilefrina aumenta cuando es coadministrada con paracetamol [2].

Fuentes:

[1] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/phenylephrine-acetaminophen-eng.php>

[2] Atkinson, H.C., Stanescu, I., Salem, I.I. et al. Eur J Clin Pharmacol [2015] 71: 151.





Seguridad de las vacunas frente al VPH disponibles en la actualidad

Los estudios de seguridad de fármacos se reportan fundamentalmente en dos formas que dependen de origen de los datos, es decir antes [estudios de fase II y III] o después de ser comercializados [Fase IV].

Estudios postcomercialización

Los estudios de seguridad postcomercialización en su mayor parte son estudios observacionales y los informes de centros públicos o estatales de farmacovigilancia. En relación con las vacunas frente al HPV, el VAERS [Vaccine



Adverse Event Reporting System] de USA, es uno de los más importantes. Según el VAERS entre junio 2006 y marzo 2014 se utilizó cerca de 67 millones de dosis de vacuna trivalente en USA; y entre octubre 2009 y marzo 2014 se administró un total de 719,000 dosis de vacuna bivalente. Entre junio 2006 y marzo 2014 el VAERS reportó un total de 25,176 reportes de reacciones adversas con esta vacuna [aproximadamente 0.04% por dosis administrada]. De este total el 94% se clasificaron como reacciones adversas no severas. En el año 2016 se publicó una revisión sistemática de 17 estudios postcomercialización sobre seguridad de la vacuna tetravalente [Gee y col 2016], solo 2 estudios reportaron síncope en el día de la aplicación [frecuencia 0.01% o incidencia de 24.2 por 1000 personas/año] y 1 estudio trombosis venosa [0.004%].

Estudios Premarketing

Dos estudios metanalíticos han abordado la seguridad estas vacunas, basados en ensayos clínicos. El estudio de Lu y col [publicado en el 2011 y analizó 7 ensayos clínicos] encontró una frecuencia de 0.1% de reacciones adversas severas. El estudio de Rambout [publicado en el 2007 y analizó 7 ensayos clínicos] no encontraron diferencias significativas de reacciones adversas entre el grupo vacunado y placebo.

En conclusión, de acuerdo a estudios pre y postcomercialización, la seguridad de las vacunas frente a VPH [bi y tetravalente] son aceptables. Las reacciones adversas son muy poco frecuentes; dentro de las RAMs no severas están: síncope en el día de la aplicación, dolor en sitio de inyección, cefalea, fatiga, mialgia, trastornos gastrointestinales y fiebre. Entre la RAMs severas esta aborto espontáneo, trombosis venosa, entre otros.

El principal informe que se tiene hasta la actualidad en el Perú sobre la seguridad de la vacuna contra el Papiloma es el realizado por el Ministerio de Salud, fue el resultado de una cohorte de 10,200 vacunaciones realizadas en las regiones de Piura, Ayacucho y Ucayali. El porcentaje de reacciones adversas reportadas fue de 0.7%, entre las están dolor en lugar de aplicación, fiebre al día siguiente de la aplicación, cefalea, náuseas y mareos. No se reportó reacciones adversas severas. Por lo tanto, la seguridad de esta vacuna en el Perú, es similar al reportado en el mundo, es decir, las reacciones adversas son muy poco frecuentes.





Bajas dosis de fluconazol pueden causar abortos espontáneos



Fuente: reproduccionasistida.org

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó en su reciente Boletín de febrero 2017, mencionando el riesgo de aborto espontáneo con el uso de fluconazol oral. El fluconazol oral está indicado para el tratamiento de la candidiasis vaginal aguda, cuando la administración tópica ha fallado, o en casos de recurrencia o síntomas severos. Se estima que la prevalencia de la candidiasis vaginal en mujeres embarazadas es del 10%.

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol.

Estudios previos sobre la seguridad del fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a dosis altas y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas. La FDA a principios de 2016 tuvo conocimiento de la publicación de un estudio que describía una asociación entre el uso de fluconazol en el embarazo y aborto espontáneo.

En Europa, se ha llevado a cabo un estudio de cohortes, basado en el registro nacional danés de pacientes, para estudiar esta relación entre la administración de fluconazol oral en embarazadas y riesgo de aborto y nacido muerto. Los resultados del estudio muestran que la administración de fluconazol oral en mujeres embarazadas, se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo comparado con mujeres no expuestas o mujeres a tratamiento con azoles tópicos. En el caso de nacido muerto, aunque es un evento extraño, los resultados para altas dosis de fluconazol son clínica y estadísticamente significativos.

En base a los resultados de este estudio y de la evidencia científica disponible, la autoridad reguladora española dispuso que la ficha técnica o inserto de productos que contienen fluconazol sea actualizada en la sección 4.6 de la ficha técnica [fertilidad, embarazo y lactancia] o inserto con el siguiente texto: "Un estudio observacional ha sugerido un aumento del riesgo de aborto espontáneo en mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre". Asimismo, en base a estos mismos datos, se dispuso eliminar de esta sección 4.6, el siguiente texto: "Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol [<200 mg/día] administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto".