

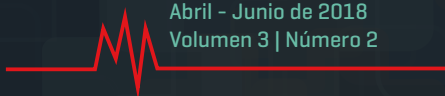


USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Boletín institucional **Segurimed**

Abril - Junio de 2018
Volumen 3 | Número 2



Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en
[idimedicinausmp](#)

Resolución Decanal N° 0105-2017-FMH-USMP

Editorial

La presente edición del Boletín Segurimed analiza la seguridad de dos grupos farmacológicos como los retinoides [acitretina, alitretinoína, isotretinoína] y su asociación con malformaciones congénitas y trastornos neuropsiquiátricos durante el embarazo.

Se reporta el riesgo de aborto espontáneo con el uso de fluconazol, un antifúngico triazólico. Además, se informa sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca con el uso de linagliptina y sitagliptina, hipoglicemiantes orales denominados inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 [DPP 4].



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación



Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína) en el embarazo y su asociación con malformaciones congénitas y trastornos neuropsiquiátricos



Imagen: redaccionmedica.com

Los retinoides, derivados de la vitamina A, están indicados en el tratamiento de distintas patologías dermatológicas y son comercializados como medicamentos de administración oral. Contienen acitretina, alitretinoína e isotretinoína y son fármacos de administración tópica con tazaroteno como elemento coadyuvante.

En las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos, se describe tanto el riesgo de malformaciones congénitas asociado al uso de retinoides como sus efectos neuropsiquiátricos [p. ej. depresión, ansiedad, cambios de humor o de comportamiento].

No obstante, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado, recientemente, en el 2018, una revisión de la información, sobre estos riesgos, actualmente disponible. Esta se realizó para evaluar los siguientes aspectos: las posibles mejoras en las medidas de minimización de riesgos relacionadas con la teratogenicidad de los retinoides orales, si el riesgo de malformaciones congénitas se asocia también al uso de retinoides administrados por vía tópica así como la información actual disponible sobre los efectos neuropsiquiátricos que pueden asociarse al uso de retinoides.

Las conclusiones y recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

Respecto al riesgo de malformaciones congénitas:

- Los retinoides orales no se deben utilizar durante el embarazo ni en mujeres con capacidad de gestación, excepto cumplan con el requerimiento médico del uso de métodos anticonceptivos durante todo el tratamiento, entre otros requisitos; además, las pacientes y el médico se comprometen a firmar un documento sobre reconocimiento del riesgo.
- Para facilitar esta labor a los profesionales sanitarios, el PRAC ha recomendado elaborar materiales de prevención de riesgos, simplificando los existentes.
- Para retinoides aplicados por vía tópica, se ha concluido que su absorción sistémica es prácticamente nula y no se considera que esta forma de administración se asocie con riesgo teratogénico; sin embargo, su aplicación excesiva podría aumentar dicha absorción; por lo que, como medida de precaución, no se deben utilizar en el embarazo ni en mujeres que lo estén planificando.

Respecto al riesgo de trastornos neuropsiquiátricos:

- Los datos procedentes de algunos estudios presentan limitaciones y no permiten establecer una relación clara con el uso de retinoides orales; no obstante, basándose en los casos notificados y considerando que los pacientes con patología dermatológica severa pueden ser más vulnerables a la aparición de alteraciones neuropsiquiátricas, las cuales se evidencian por la aparición de signos y síntomas durante el tratamiento [p. ej. cambios de humor o de comportamiento], el PRAC ha recomendado actualizar esta información en las fichas técnicas y prospectos de los retinoides orales y ha considerado que los de administración tópica no se asocian con estos efectos.

Lectura recomendada:

- Kaplan YC, Ozsarfati J, Etwel F, Nickel C, Nulman I, Koren G. Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. noviembre de 2015;173(5):1132-41.





Riesgo de aborto espontáneo con el uso de fluconazol durante el embarazo

Imagen: esteli.info

coccidioidomicosis, candidiasis invasiva, candidiasis de las mucosas incluyendo las orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica, candidiasis oral atrófica crónica [asociada al uso de prótesis dentales], cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes; candidiasis vaginal, aguda o recurrente así como por balanitis por Candida, cuando la terapia local no sea apropiada; dermatomicosis, incluidas las producidas por Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor e infecciones dérmicas por Candida, cuando la terapia sistémica esté indicada; tratamiento de la infección por Tinea unguinum (onicomicosis), cuando los tratamientos de elección no se consideren apropiados.

En relación con este medicamento y con base en información proveniente de la FDA y de la EMA, en el mes de abril de 2018, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), nuestra agencia regulatoria en materia de medicamentos en Perú, emitió una alerta sobre la seguridad y comunicó que se ha notificado riesgo de aborto espontáneo en mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre del embarazo. Asimismo, se han informado casos de malformaciones congénitas múltiples en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante tres meses o más con fluconazol.

En ese sentido, a los profesionales de la salud se brinda las siguientes recomendaciones en el tratamiento de los pacientes:

- No debe utilizarse fluconazol durante el embarazo, en las dosis habituales y en tratamientos a corto plazo, a menos que sea estrictamente necesario.
- No debe utilizarse fluconazol durante el embarazo, en dosis altas y/o en tratamientos prolongados, excepto para las infecciones potencialmente mortales.
- Indicar a las pacientes otras opciones alternativas de tratamiento para las infecciones por hongos.

Recordar que siempre que aparezcan los eventos adversos mencionados o cualquier otro, durante o después del tratamiento con un medicamento, todo profesional de la salud tiene la obligación, legal y moral, de efectuar farmacovigilancia, registrar y reportar a la autoridad regulatoria del Perú (DIGEMID) todo incidente adverso que identifique en alguno de sus pacientes.

Es importante mencionar que en el 2016 se publicó en JAMA los resultados de un estudio de cohortes en Dinamarca que demostró que el uso de fluconazol oral, en el embarazo, se asoció con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de aborto espontáneo en comparación con el riesgo entre las mujeres no expuestas y aquellas con exposición tópica a un azol.

Lectura recomendada:

- Molgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. JAMA. 5 de enero de 2016;315(1):58-67.
- Barzin A, Mounsey A. PURLs: Yeast infection in pregnancy? Think twice about fluconazole. J Fam Pract. septiembre de 2016;65(9):624-6.





Riesgo de insuficiencia cardíaca con el uso de linagliptina y sitagliptina

Imagen: cvmg.com



Linagliptina y sitagliptina son fármacos que pertenecen a una clase de antihiper glucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP 4), una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP 1 [péptido similar al glucagón 1] y GIP [polipéptido insulínico dependiente de la glucosa]; estas son degradadas rápidamente por la enzima DPP 4. Ambas hormonas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de una ingesta de alimentos. El GLP 1 y el GIP incrementan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP 1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que permite una reducción de la producción de glucosa hepática.

Un reciente estudio metaanalítico que evaluó 50 ensayos clínicos con fármacos DPP-4 encontró asociación entre este grupo farmacológico y falla cardíaca, específicamente con sitagliptin [RR 0.86; CI 0.43-1.57], saxagliptin [RR 0.84; 95% CI 0.33-1.61] y alogliptin [RR 2.13; 95% CI 1.06-6.26].

Los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 están indicados en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico y son comercializados desde hace pocos años en el Perú. Al respecto, la agencia reguladora de medicamentos del Perú (DIGEMID) emitió, en el mes de mayo, una alerta de seguridad indicando que se ha observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores DPP-4 y la insuficiencia cardíaca en ensayos de resultados cardiovasculares para otros dos miembros de la clase de inhibidores de DPP-4. Estos ensayos evaluaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Se recomienda a los profesionales de la salud:

- Considerar los riesgos y beneficios de linagliptina y sitagliptina antes de iniciar el tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, con antecedentes de esta o de insuficiencia renal.
- Si la insuficiencia cardíaca se desarrolla, evaluar y manejar de acuerdo con los estándares actuales de cuidado y considerar la suspensión del medicamento.

Lectura recomendada:

- Molgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. JAMA. 5 de enero de 2016;315(1):58-67.
- Barzin A, Mounsey A. PURLs: Yeast infection in pregnancy? Think twice about fluconazole. J Fam Pract. septiembre de 2016;65(9):624-6.

Editor: Dr. Frank Lizaraso Soto.

Comité de redacción: Dr. Teodoro Oscanoa y QF Julio Luque.

Corrección de estilo: Mgtr. Doris Medina Escobar.

Diseño, diagramación y difusión: Lic. Alex Acarley Leyva.

Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos

Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, Las Viñas, La Molina.

Teléfonos: (051) 365-2300 / 365-3640 Anexo: 114.

www.medicina.usmp.edu.pe/investigacion