

006-22/CNFV/DFV/DNFD
30 de marzo de 2022.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD

“RIESGO DE PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A LOPERAMIDA”.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LAS AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en Boletín Informativo ha publicado la revisión de una señal relacionada a pancreatitis aguda en pacientes con antecedentes de colecistectomía asociada a loperamida. Además, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia Europea (PRAC, por sus siglas en inglés) en vista de los datos disponibles sobre pancreatitis aguda en la literatura, informes espontáneos que incluyen la existencia de un mecanismo de acción plausible, ha considerado una relación causal entre loperamida y loperamida/simeticona y la pancreatitis aguda como al menos una posibilidad razonable, por lo cual, concluyó que la información sobre los productos que contienen loperamida debe modificarse en consecuencia.

El Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y Procedimientos Descentralizados – Humanos de la Unión Europea (CMDh, por sus siglas en inglés) estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC y ha solicitado que la autorización de comercialización de productos que contengan loperamida sea modificada de la siguiente manera:

- En el Resumen de Características del Producto se incluya en la sección de reacciones adversas a la pancreatitis aguda dentro del SOC Trastorno gastrointestinal con una frecuencia "desconocida".
- En el prospecto del producto se incluya en la sección de reacciones adversas la siguiente redacción:

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

Dolor abdominal superior, dolor abdominal que se irradia hacia la espalda, sensibilidad al tocar el abdomen, fiebre, pulso acelerado, náuseas, vómitos, que pueden ser síntomas de inflamación del páncreas (pancreatitis aguda).

Generalidades

La Loperamida es un antidiarreico con afinidad por los receptores opioides, por lo que existe mayor riesgo de espasmos sobre el esfínter de Oddi, lo que podría aumentar la presión del conducto pancreático y provocar pancreatitis aguda.

La colecistectomía es un procedimiento quirúrgico que generalmente se realiza como una respuesta temprana a la colecistitis aguda o inflamación de la vesícula biliar, ya sea que se complique o no con cálculos biliares.

Colestasis comprende todas las situaciones en las cuales existe un impedimento en el flujo normal de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno, lo que produce alteraciones morfológicas, fisiológicas y clínicas. Estrictamente es un proceso bioquímico con un incremento de la fracción hepatobiliar de la fosfatasa alcalina, además de otros parámetros bioquímicos asociados, como la GGT, la 5'N, los ácidos biliares y el colesterol, entre otros; desde el punto de vista clínico se manifiesta a través de un conjunto de signos y síntomas (ictericia, prurito, xantelasmas, entre otros) como consecuencia de la acumulación en el plasma de productos normalmente excretados por la bilis, tales como bilirrubina, ácidos biliares y colesterol.

La Pancreatitis aguda es una inflamación transitoria del páncreas y es distinta de su contraparte recurrente: la pancreatitis crónica. En concreto, la obstrucción de la vía biliar en presencia de cálculos biliares es la explicación etiológica de la pancreatitis aguda, aunque la formación de cristales biliares más pequeños (microlitiasis) sin obstrucción también puede contribuir a la aparición de la pancreatitis aguda.

La pancreatitis inducida por fármacos es un efecto adverso complicado difícil de determinar; el mecanismo varía según la clase terapéutica del fármaco desencadenante su dosis y las condiciones subyacentes del paciente, y también varía en su tiempo de aparición: puede variar de horas, días o incluso meses. Existe un compendio de fármacos que se sabe "definitivamente" que inducen pancreatitis aguda.

La disfunción del esfínter de Oddi se ha descrito como una posible explicación mecánica de la pancreatitis aguda inducida por fármacos. Este esfínter regula el flujo de secreciones digestivas pancreáticas y biliares hacia el intestino delgado. En modelos animales y en humanos, sus espasmos pueden producir un reflujo de secreciones hacia el páncreas, lo que conduce inicialmente a un aumento de la presión ductal y luego a pancreatitis, aunque puede haber causas idiosincrásicas competitivas para el inicio de la enfermedad aguda conocida como Pancreatitis.

Hallazgos que fortalecen la señal en Farmacovigilancia

Se presentaron 35 informes de casos, de los cuales 16 sugieren una relación plausible entre la loperamida y la pancreatitis aguda. El diagnóstico de pancreatitis se basó en la historia clínica, el dolor abdominal superior y los análisis de laboratorio en varios pacientes.

De estos, ocho (8) tenían antecedentes de colecistectomía, lo que plantea la posibilidad de que la extirpación quirúrgica de la vesícula biliar, pueda predisponer a los pacientes que toman loperamida a la pancreatitis. En apoyo a esta hipótesis está el hecho de que no se detectó la colelitiasis en pacientes con antecedentes de colecistectomía, una de las principales causas de la pancreatitis.

Otro hallazgo emergente es que las mujeres reportaron sospechas de pancreatitis con mayor frecuencia con loperamida. La colelitiasis es más común en mujeres, lo que puede explicar la prevalencia de pacientes de sexo femenino y, en particular, la causa original de la colecistectomía, cuya justificación clínica nunca se proporcionó en los informes de casos.

Las contracciones dolorosas del esfínter de Oddi en pacientes sin vesícula biliar se han descrito ya en 1936, con morfina y más tarde, con la codeína, en 1941. Un reciente estudio de casos y controles basado en reclamaciones de pacientes que se habían sometido a colecistectomía laparoscópica encontró un riesgo cuatro veces mayor de hospitalización debido a pancreatitis dentro de los primeros 15 días de tratamiento con codeína. En consonancia con estos hallazgos, ante la

sospecha de pancreatitis por loperamida, un paciente había sido hospitalizado por pancreatitis por codeína.

Una sustancia similar a la loperamida por su efecto mixto agonista/antagonista sobre los receptores opioides es la eluxadolina. La eluxadolina está indicada para tratar la diarrea debida al síndrome del intestino irritable y recientemente ha estado bajo investigación por parte de las agencias reguladoras, a saber, la FDA y la Administración de Productos Terapéuticos de Australia. Entre los 120 informes de casos en el Sistema de Reportes de Eventos Adversos de la FDA (FAERS, por sus siglas en inglés) de eluxadolina y pancreatitis, 68 pacientes informaron el estado de la vesícula biliar y 56 habían sido sometidos a colecistectomía.

Ambas agencias concluyeron que las explicaciones plausibles de las causas de la pancreatitis podrían incluir efectos sobre el esfínter de Oddi. Esta conclusión está sustentada en que: se ha informado que las dosis subanalgésicas de morfina tienen efectos excitadores ('espasmos') en el esfínter de Oddi por un aumento en la frecuencia de sus ondas de presión fásica, la amplitud de la onda fásica y la presión basal. Se ha demostrado que los efectos sobre la frecuencia de las ondas de presión fásica y la presión basal se antagonizan de forma competitiva con la naloxona, lo que aumenta la posibilidad de que los opioides puedan regular parcialmente el esfínter de Oddi. De hecho, la morfina es un agonista completo de los receptores opioides y la naloxona un antagonista completo; sin embargo, la eluxadolina y la loperamida son agonistas/antagonistas mixtos, la eluxadolina y la loperamida pueden tener efectos excitatorios y depresivos sobre el esfínter de Oddi mediados por su receptor anti-opioide.

Una distinción clave radica en sus afinidades de unión por los receptores opioides. La constante inhibitoria de la loperamida (K_i) es casi diez veces menor, lo que significa una afinidad casi diez veces mayor, que la de eluxadolina. Una mayor afinidad por los receptores, puede sugerir una mayor actividad inhibitoria del propio potencial excitatorio de la loperamida en comparación con la eluxadolina.

Se informó que otro paciente tenía antecedentes familiares de pancreatitis. Howaizi y colegas sugieren que los espasmos del esfínter de Oddi causados por derivados de la morfina podrían explicarse por la susceptibilidad hereditaria de un individuo. Apoyan esta afirmación con una referencia a una serie de tres pacientes, una madre y sus dos hijos, que experimentaron episodios de "cólico biliar" después de etilmorfina o fosfato de codeína para suprimir la tos. Como controles negativos, otros dos hermanos nunca habían tenido ningún episodio de cólico biliar pero al mismo tiempo no recordaban haber tomado ningún antitusígeno a base de opioides. En particular, la madre había experimentado espasmos biliares antes de someterse a la colecistectomía y 13 años después de la cirugía. Estas observaciones pueden sugerir que los antecedentes familiares pueden ser un factor predisponente.

Conclusión de la OMS sobre la señal

La revisión realizada refuerza las señales anteriores de pancreatitis inducida por loperamida al proporcionar evidencia de informes de casos de:

- a) un subconjunto de ocho pacientes sin vesícula biliar, lo que sugiere un grupo de riesgo;
- b) un tiempo de aparición compatible con pancreatitis inducida por fármacos;
- c) diez casos de retirada positiva y una reexposición positiva con significado menor (ya que puede haberse referido al uso esporádico de loperamida sin diagnóstico de pancreatitis).

Otro punto importante fue que las mismas observaciones fueron consistentes en siete países.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido notificaciones de sospecha de reacciones adversas de medicamentos conteniendo loperamida no relacionadas con las afectaciones señaladas en esta nota de seguridad.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia a la fecha, no ha emitido Nota de Seguridad de Medicamentos de loperamida relacionadas con el contenido de esta nota de seguridad.

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

Se exhorta a los profesionales de la salud tomar en consideración la información de seguridad comunicada sobre loperamida como principio activo. A los pacientes se les recomienda consultar al profesional de la salud por cualquier duda o inquietud sobre su terapia.

A los Laboratorios fabricantes de los productos que contengan loperamida como principio activo, deben actualizar la Monografía e Inserto del producto con la información enunciada en esta nota de seguridad.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAL), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Fuentes Bibliográficas:

- Organización Mundial de la Salud, Boletín N° 1 [en línea] < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339949> >< [Consultada: 30/03/2022] >.
- Revista Scielo [en línea] < http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000700014 >< [Consultada: 30/03/2021] >.
- Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. < [Consultada: 30/03/2022] >.

PD.: El objetivo de esta alerta es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. En esta alerta se incluye traducción no oficial del texto original. Por lo que sólo es de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma original.

-----Última Línea-----


Laqv