



UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLINICAS "DR.MANUEL QUINTELA"
Departamento de Farmacología y Terapéutica

Retiro preventivo de medicamentos que contienen valsartán.

Es conocida la alerta pública que emitió el Ministerio de Salud Pública (MSP) el 12 de julio de este año, del retiro preventivo de medicamentos que contienen el principio activo valsartán del proveedor *Zhejiang Huahai Pharmaceutical* debido a la identificación de una impureza inusual.

Se describe que dicha impureza se ha generado como consecuencia de un cambio en el proceso de fabricación de este medicamento, previamente autorizado por el *EDQM* (siglas en inglés de European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Dirección Europea de la Calidad de los Medicamentos) de la Comisión Europea.

En nuestro país se encuentran afectados varios lotes de tres de las marcas comerciales disponibles, así como algunas asociaciones de valsartán con hidroclorotiazida y amlodipina.

La impureza presente en este principio activo corresponde a N-Nitrosodimetilamina (NDMA), sustancia química de la familia de las nitrosaminas. Esta es clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como probablemente carcinogénica en humanos (categoría 2A) según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer. Esta sustancia está presente en varios otros productos como alimentos procesados, en el humo del tabaco y algunos artículos de aseo. Los controles de calidad de cada país pueden determinar los valores máximos permitidos de NDMA, de modo de minimizar riesgos al mismo.

El riesgo carcinogénico surge de estudios en animales y está dado principalmente por la vía de exposición (siendo más grave por vía inhalatoria) y por el tiempo de exposición (donde períodos prolongados aumentan el riesgo). Los datos disponibles de exposición humana a NDMA incluyen algunos reportes de casos de hepatotoxicidad secundarios a la ingestión o inhalación accidental.

Ante esta situación, la agencia reguladora europea, la estadounidense y la mayoría de las latinas, han emitido alertas advirtiendo de este potencial problema y realizando el retiro preventivo de los lotes de medicamentos afectados con esta sustancia.



UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLINICAS "DR.MANUEL QUINTELA"
Departamento de Farmacología y Terapéutica

Es relevante destacar que el retiro de lotes de medicamentos es un hecho relativamente frecuente por diferentes motivos (comerciales, falta de uso, problemas de calidad, etc.). En el caso de estos lotes específicos de valsartán se está ante un retiro precautorio, frente a un hallazgo inesperado que podría representar un riesgo potencial para los usuarios, si bien este no se encuentra completamente determinado en seres humanos. Es necesario entender que habitualmente se realizan exposiciones a sustancias potencialmente cancerígenas en el contexto de otras situaciones (inadvertidas o conscientes). No obstante, es fundamental ante este tipo de hallazgos que la sociedad sea advertida y que se corrija tal situación que genera un potencial desbalance no admisible en la relación riesgo-beneficio de un medicamento.

Otro aspecto fundamental ante este tipo de situaciones es evaluar si ese faltante determina o no un vacío terapéutico. Es decir, si su ausencia genera un problema sanitario que no es posible solucionar con otro medicamento disponible en el mercado. Claramente esta situación no genera un vacío terapéutico.

En primer lugar, la falta de algunos lotes de valsartán no genera un vacío terapéutico para la principal población objetivo, los pacientes hipertensos. Existen equivalentes terapéuticos a valsartán para todas las indicaciones de este medicamento.

Valsartán es un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II) y está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio reciente e insuficiencia cardíaca. La sustitución por otros ARA II o incluso por otro grupo terapéutico de similares efectos terapéuticos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son alternativas terapéuticas equivalentes.

Ambos grupos terapéuticos tienen eficacia similar en el impacto global en la morbimortalidad tanto en la hipertensión arterial como en la cardiopatía isquémica, si bien existe mayor experiencia con IECA por su aparición previa en el mercado.

Es importante, como frente a cualquier cambio en el tratamiento farmacológico de un paciente, que se haga un inicio del nuevo fármaco con dosis bajas y se titule a la dosis óptima que logre el adecuado control del paciente, monitorizando de modo integral el tratamiento. Esto permite alcanzar la dosis óptima paulatinamente así como una menor exposición a potenciales efectos



UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLINICAS "DR.MANUEL QUINTELA"
Departamento de Farmacología y Terapéutica

adversos dosis dependientes como la hipotensión y el síncope, sobre todo en adultos mayores. En la siguiente tabla se listan las precauciones y contraindicaciones para el uso de IECA y ARA II.

	ARAI	IECA
Precauciones	<ul style="list-style-type: none">• Hipotensión sintomática• Angioedema• Depleción de volumen y sodio• Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico• Hiperpotasemia o uso de suplementos o ahorradores de potasio• Insuficiencia renal y hepática• Miocardiopatía hipertrófica	<ul style="list-style-type: none">• Hipotensión sintomática• Depleción de volumen y sodio• Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico• Hiperpotasemia o uso de suplementos o ahorradores de potasio• Insuficiencia renal y hepática• Miocardiopatía hipertrófica
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes• Segundo y tercer trimestres del embarazo• Insuficiencia hepática grave.• Uso concomitante de aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 l/min/1,73 m²)	<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidad a• Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con inhibidor de la ECA• Angioedema hereditario o idiopático• Segundo y tercer trimestre del embarazo• Insuficiencia hepática grave.• Uso concomitante de aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 l/min/1,73 m²)



UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLINICAS "DR.MANUEL QUINTELA"
Departamento de Farmacología y Terapéutica

Como médicos prescriptores es un hecho frecuente, que por diferentes motivos, se deban adaptar los actos de prescripción a las opciones de medicamentos disponibles en el mercado. Esta situación no escapa a ese ejercicio habitual, con la ventaja que existen múltiples alternativas disponibles.

Es importante informar a los pacientes, recordar que no pueden suspender bruscamente el medicamento sin consultar, así como transmitir la existencia de múltiples alternativas apropiadas y equivalentes para continuar su tratamiento y lograr los mismos objetivos terapéuticos planteados originalmente.

Se debe recordar también que se está ante un retiro de carácter preventivo del medicamento. Tanto los laboratorios implicados como las agencias reguladoras de medicamentos se encuentran tomando acciones para resolver esta situación, siendo la mayor prioridad evaluar el potencial impacto en los pacientes según nivel y tiempo de exposición al NDMA.

Ante la sospecha de eventos adversos, cobra importancia realizar la notificación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia del MSP.

Bibliografía consultada

- Ministerio de Salud Pública. Uruguay. Retiro preventivo de medicamentos conteniendo valsartán. Consultado 13 de julio de 2018. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/comunicado.pdf
- Instituto de salud pública. Gobierno de Chile. ISP anuncia retiro de medicamentos antihipertensivos que contienen valsartán. Consultado el 13 de julio de 2018. Disponible en: <http://www.ispch.cl/noticia/25857>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Retirada del mercado de algunos lotes de medicamentos que contienen valsartán. Consultado el 13 de julio de 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_08-2018-retirada-valsartan.htm



UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLINICAS "DR.MANUEL QUINTELA"
Departamento de Farmacología y Terapéutica

- Food and Drug administration. FDA announces voluntary recall of several medicines containing valsartan following detection of an impurity. Consultado el 13 de julio de 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm613532.htm>
- Update on review of valsartan medicines following detection of impurity in active substance: Assessing potential impact on patients is priority. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/07/WC500252167.pdf
- International Agency for Research Cancer, IARC, WHO. Agents classified by the IARC Monographs. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- Ficha técnica valsartán Aemps. Disponible en : https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72425/72425_ft.pdf
- Ficha técnica losartán Aemps Disponible en : https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67945/67945_ft.pdf



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela



UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLINICAS "DR.MANUEL QUINTELA"
Departamento de Farmacología y Terapéutica