


PMN/JRS/JMR/mms

Santiago, 23 de Abril de 2015

NOTA INFORMATIVA DE FARMACOVIGILANCIA

VORICONAZOL ESTÁ ASOCIADO A RIESGO DE FOTOTOXICIDAD Y APARICIÓN DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El voriconazol es un derivado triazólico de segunda generación con un amplio espectro de actividad antifúngica, cuya importancia terapéutica primordial está relacionada con su actividad contra los *Aspergillus spp*, considerándose el fármaco de primera línea para el tratamiento de la aspergilosis invasiva; además, está aprobado para el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos, candidiasis esofágica y candidiasis diseminada y como terapia de primera línea para las micosis causadas por especies de *Scedosporium* y *Fusarium*¹. Su mecanismo de acción es la inhibición del Citocromo P-450 fúngico, con lo que interfiere en la biosíntesis del ergosterol, resultando en la pérdida de este último componente en la pared celular de los hongos^{2,3}. En Chile, existen 10 registros sanitarios vigentes que contienen voriconazol como principio activo, todos ellos de uso sistémico, siendo su indicación aprobada "para el tratamiento de aspergilosis invasiva, infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol e infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium spp* y *Fusarium spp*"⁴.

La Agencia de medicamentos de Reino Unido (MHRA) dio a conocer, en mayo de 2014, un comunicado recordando a la comunidad de tres riesgos asociados al uso de voriconazol: toxicidad hepática, fototoxicidad y carcinoma de células escamosas. En este comunicado, la MHRA señalaba haber recibido, en el lapso de un año, 3 reportes de trastornos a la piel en personas que tomaban voriconazol, ninguno de ellos mortal, lo que constituía una tasa similar a la de años anteriores⁵. A raíz de esto, la Agencia británica señalaba que la exposición prolongada (ya sea terapéutica o profiláctica) a voriconazol, durante más de 180 días, requiere de una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo, pues se han notificado casos de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en algunos pacientes, de los cuales unos cuantos habían comunicado anteriormente reacciones fototóxicas⁶.

En nuestro país, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido, desde el año 2004, un total de 30 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a Voriconazol, de las cuales 3 han involucrado al sistema de piel y apéndices, con reacciones de tipo erupción cutánea y exfoliación dérmica. Otras tres notificaciones corresponden a casos de fotofobia ocurridos en pacientes pediátricos, los cuales se han reportado entre 2011 y 2014, promediando 1 caso por año⁷.

Las reacciones antes descritas se encuentran señaladas en los folletos de información al profesional de los registros sanitarios vigentes que contienen voriconazol⁴.

De acuerdo a los antecedentes expuestos, y a las particulares condiciones de radiación solar a las que se ve expuesta nuestra población, este Instituto ha estimado apropiado entregar a los profesionales de la salud las siguientes recomendaciones:

- Estar alerta ante los riesgos de fototoxicidad y la aparición de carcinoma de células escamosas en pacientes en terapia prolongada con voriconazol.
- Informar a los pacientes que en lo posible eviten la exposición al sol mientras se encuentren en tratamiento con voriconazol.
- Recomendar a los pacientes usar ropa protectora de radiación UV y el uso de protector solar con un alto factor de protección.
- Si un paciente presenta reacciones atribuibles a fototoxicidad, se debe considerar interrumpir el tratamiento con voriconazol y derivarlo a un dermatólogo.

- Si, a pesar de una reacción fototóxica, se decide continuar con el tratamiento, se debe revisar la piel frecuente y minuciosamente, para detectar y tratar las lesiones pre-cancerosas de forma temprana.
- Se debe tener presente que los pacientes pueden desarrollar carcinoma de células escamosas aún si no han presentado una reacción fototóxica anterior.
- Se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol en caso de identificarse lesiones cutáneas premalignas o carcinoma de células escamosas.
- Se debe tener en consideración que los pacientes pediátricos presentan un mayor riesgo de fototoxicidad.

A los pacientes se les informa que deben buscar atención médica si presentan reacciones fototóxicas (molestias o cambios exagerados en la piel que se producen luego de exponerse al sol) o cutáneas, y que, en toda circunstancia, pero con mayor razón si están en tratamiento con este medicamento, deben minimizar el riesgo de afecciones cutáneas evitando la exposición al sol, utilizando ropa adecuada y un protector solar de alta graduación.

El Instituto de Salud Pública recuerda a los profesionales de la salud que deben notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia, cualquier sospecha de reacción adversa, tanto de voriconazol como de cualquier otro medicamento, especialmente si se trata de reacciones adversas graves.



ROBERTO BRAVO MÉNDEZ
DIRECTOR (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA



Referencias:

1. Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergilliosis – review of the literature. Eur J Med Res (2011) 16: 139-144.
2. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica producto VFEND® , Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf [Consultada: 07.04.2015]
3. DRUGDEX® System. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. <http://www.thomsonhc.com> [Consultada: 07.04.2015].
4. Base de Datos Institucional GICONA Registros sanitarios F-21518/14, F-20481/13, F-20482/13, F-20946/14, F-20548/13, F-13524/14, F-21040/14, F-21039/14, F-13516/14, F-13400/13 [Consultado: 07.04.2015]
5. MRHA. Comunicado de Seguridad. Disponible en <https://www.gov.uk/drug-safety-update/voriconazole-reminder-of-risk-of-liver-toxicity-phototoxicity-and-squamous-cell-carcinoma> [Consultado: 07.04.2015]
6. EMA, Ficha técnica producto VFEND. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf [Consultado el 07.04.2015]
7. Base de datos de sospechas de reacciones adversas. Centro Nacional de Farmacovigilancia. [Consultado: 07.04.2015].