

## SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

### Notas sobre farmacovigilancia

P. J. MORENO ÁLVAREZ, M. MADURGA SANZ<sup>1</sup>

*Centro de Documentación Técnica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. <sup>1</sup>Servicio de Coordinación del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Agencia Española del Medicamento. Madrid*

**NOTA:** Si sospechas de una reacción adversa asociada al uso de un medicamento, no dudes en notificarla a través de la tarjeta amarilla a tu Centro Autonómico del Sistema Español de Farmacovigilancia y a la Unidad de Farmacovigilancia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Más información en la sede de la Sociedad (email: sefh@sefh.es) y en la Agencia Española del Medicamento (email:fvigilancia@agemed.es). El directorio con los Centros Autonómicos del SEFV se puede consultar en: [http://www.msc.es/agemed/docs/dir\\_sefv\\_070403.pdf](http://www.msc.es/agemed/docs/dir_sefv_070403.pdf).

#### ▀ Telitromicina y exacerbación de la miastenia gravis

*Medicamentos:* Telitromicina (Ketek®).

*Reacción adversa:* Exacerbación miastenia gravis.

*Fuente:* Agencia Española del Medicamento (AEM).

*Fecha:* 23 de abril de 2003.

La telitromicina es un derivado semisintético de la eritromicina, cabeza de serie de una nueva familia de antibióticos denominada ketólidos, que está estructuralmente relacionada con los macrólidos. Presenta un espectro similar al de macrólidos (microorganismos gram positivos y aerobios) pero con actividad adicional frente a algunas cepas resistentes. Su comercialización fue autorizada en la Unión Europea en julio de 2001, por el procedimiento de registro europeo "centralizado", para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, la reagudización de bronquitis crónica y la sinusitis aguda en mayores de 18 años y en amigdalitis/faringitis producidas por beta estreptococos del grupo A como alternati-

va, cuando el tratamiento con antibióticos betalactámicos no se considera adecuado en pacientes mayores de 12 años (1).

La telitromicina, como el resto de medicamentos europeos autorizados por procedimiento "centralizado", se ajusta a un método coordinado de evaluación continua. Así, el Estado miembro que actuó de 'ponente' de la evaluación de la información de solicitud de registro en el seno del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), es el que tutela las acciones relativas a la evaluación post-autorización de su seguridad. En este caso, la Agencia Sueca junto con la de Portugal, que actuó de co-ponente, evaluaron la situación de los casos notificados de empeoramiento de miastenia gravis, y en los primeros días de abril prepararon la propuesta de cambios en la ficha técnica de Ketek®. Esta medida reguladora europea se denomina "restricción urgente de seguridad" (en inglés, *Safety Urgent Restriction*). Significa que cuando existen nuevas evidencias de problemas de seguridad, en un tiempo mínimo se autoriza por el CPMP un cambio en su ficha técnica que acompaña a la autorización. Así, al ser el registro centralizado se aplica simultáneamente a las autorizaciones nacionales. Todas y cada una de las agencias nacionales aplican administrativamente la

*Correspondencia:* Plácido J. Moreno Álvarez. Centro de Documentación Técnica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. C/ General Orgaz, 23-1ºA. 28020 Madrid. e-mail: pmorenoal@sefh.es.

medida: autorizan el cambio en la ficha técnica correspondiente, validar la versión al idioma nacional, y validan el texto de la carta "*Querido Doctor*" que suele acompañar a la medida reguladora. En este caso, distintos Estados miembros informaron de la misma medida en fecha distinta. Así, a mediados del mes de abril, la *Drug Commission of the German Medical Association* anunciaba que se habían recibido ocho notificaciones comunicando varios casos de exacerbaciones de miastenia *gravis* en pacientes que habían iniciado tratamiento con telitromicina; uno de estos casos tuvo un desenlace mortal (2). El 17 de abril, la Agencia Francesa para la Seguridad Sanitaria de los Productos para la Salud (AFSSAPS) publicó una nota informativa sobre la decisión europea (3). Una semana después, fue la EMEA quién, mediante una nota de prensa, comunicaba esta alerta (4). El cuadro clínico que caracterizó estos casos consistió en la aparición de debilidad muscular, disnea o insuficiencia respiratoria aguda unas horas después de la primera administración de telitromicina. Hasta el momento se desconoce el mecanismo de acción por el que se produce este empeoramiento de la miastenia *gravis*.

La exacerbación de la miastenia *gravis* inducida por fármacos no es una novedad. Entre los fármacos que se han asociado claramente a este efecto adverso se encuentran: aminoglucósidos, colistina, prednisona (que a la vez sirve de tratamiento), toxina botulínica, quinidina, procainamida, magnesio, betabloqueantes. Otros fármacos han sido asociados de forma esporádica: fenitoina, polimixina B, lincomicina, clindamicina, eritromicina, ampicilina, fluorquinolonas, verapamilo, litio, clorpromazina o gabapentina (5). En una revisión realizada sobre fármacos que producen una exacerbación de la miastenia *gravis* se encontró que la prednisona era el fármaco más frecuentemente implicado en este cuadro. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de este síndrome (bloqueantes neuromusculares, anticolinesterásicos) están también frecuentemente relacionados (6).

En coordinación con la EMEA y con el resto de agencias nacionales la Agencia Española del Medicamento emitió una nota el 23 de abril en la que informaba de la modificación urgente de la ficha técnica de esta especialidad y destacó los siguientes aspectos:

—No se recomendaba el uso de telitromicina en pacientes con miastenia *gravis*, excepto en el caso de que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.

—Los pacientes con miastenia *gravis* en los que fuera necesario utilizar telitromicina, debían ser estrechamente vigilados, al menos, durante el inicio del tratamiento.

—Se debía informar a los pacientes con miastenia *gravis* que, en el caso de que observaran un empeoramiento de los síntomas, acudieran inmediatamente al médico.

—Si se presentaran síntomas de exacerbación de

miastenia *gravis* debían establecerse las medidas de soporte adecuadas y suspender inmediatamente el tratamiento.

## Bibliografía

1. Consejo General Colegios de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento: Información técnica Ketek [en línea]: Mayo de 2003-[citado 30 de abril de 2003]. Disponible en: <<http://www.portalfarma.com>>
2. Drug Commission of the German Medical Association. Newsletter 2003-019 [en línea] : Abril de 2003-[citado 30 de abril de 2003]. Disponible en: <[http://www.akdae.de/49/972\\_2003\\_019.html](http://www.akdae.de/49/972_2003_019.html)>
3. Afssaps. Ketek (telithromycine). Précaution d'emploi chez les patients myasthéniques [en línea]: Abril de 2003-[citado 30 de abril de 2003]. Disponible en: <<http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/10000.htm>>
4. EMEA. Precaution regarding use of telithromycin in patients with myasthenia gravis [en línea]: Abril de 2003-[citado 30 de abril de 2003]. Disponible en: <<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/883703en.pdf>>
5. Shah AK. Myasthenia Gravis. Emedicine. [en línea]: Agosto de 2002-[citado 30 de abril de 2003]. Disponible en: <<http://www.emedicine.com/neuro/topic232.htm>>
6. Barrons R. Drug-Induced Neuromuscular Blockade and Myasthenia Gravis. *Pharmacotherapy* 1997; 17(6): 1220-1232.
7. AEM. Telitromicina (Ketek®): empeoramiento de miastenia *gravis*. [en línea]: Abril de 2003-[citado 30 de abril de 2003]. Disponible en: <<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/telitromicina.asp>>

## ► Amifostina y reacciones dermatológicas

**Medicamentos:** Amifostina (Ethyol®).

**Reacción adversa:** Reacciones dermatológicas adversas graves.

**Fuente:** Agencia Española del Medicamento (AEM).

**Fecha:** 3 de febrero de 2003.

La amifostina es un agente protector que reduce los efectos citotóxicos de la terapia oncológica (derivados del platino, agentes alquilantes y radioterapia). El efecto protector se basa en la captación de radicales libres y en la reparación de las cadenas de ADN dañadas por las radiaciones ionizantes. El uso de amifostina está indicado asociado a quimioterapia para la protección de los pacientes con tumores sólidos frente a la nefrotoxicidad de cisplatino, en pacientes con cáncer de ovario para la reducción del riesgo de infección relacionado con la neutropenia producida por cisplatino y en pacientes con cáncer de cabeza y cuello para prevenir la xerostomía inducida por la radioterapia (1).

Debido al incremento en su utilización durante los últimos años (fundamentalmente en radioterapia), también ha aumentado el número de reacciones adversas dermatológicas graves comunicadas. De hecho, la incidencia de este tipo de reacciones adversas es mayor en pacientes que reciben el fármaco como radioprotector

vs a los que lo reciben como quimioprotector. En el número de noviembre de 2000 del *British Journal of Dermatology* se publica por primera vez los dos primeros casos de Síndrome de Stevens-Jonson asociado a amifostina (3). Desde su comercialización se han notificado un total de 35 casos de reacciones dermatológicas graves en todo el mundo: 10 casos de síndrome de Stevens-Johnson, 11 casos de necrosis epidérmica tóxica, 8 casos de eritema multiforme, 3 casos de toxodermia y otros tres casos de erupciones con ampollas; de ellos 4 casos tuvieron un desenlace fatal y 24 de ellos ocurrieron en pacientes que recibían amifostina como radioprotector (2). En al menos 10 de los casos el tratamiento con amifostina continuó a pesar de que el paciente ya mostraba signos sugerentes de una posible reacción cutánea grave. Según la ficha técnica registrada en la AEM, en los pacientes que participaron en ensayos clínicos, la incidencia de reacciones cutáneas graves fue de 105 casos por 10.000 pacientes en los 379 pacientes que recibieron radioterapia y de 7 casos por 10.000 pacientes en los 1.356 pacientes que recibieron quimioterapia.

El Sistema Español de Farmacovigilancia había recibido hasta la fecha de emisión de la nota informativa, 11 notificaciones que incluían reacciones dermatológicas, entre las que se encuentran un síndrome de Stevens-Johnson y dos casos de eritema multiforme; ninguna de ellas resultó mortal (4). La Agencia Española del Medicamento, en el marco del procedimiento coordinado con el resto de Autoridades Reguladoras de los Estados Miembros de la Unión Europea denominado "Restricción Urgente de Seguridad", ha procedido a modificar de forma urgente la información incluida en la ficha técnica y prospecto de la especialidad farmacéutica Ethyol® (amifostina) y además ha puntualizado lo siguiente:

1. La relación beneficio-riesgo de amifostina (Ethyol®) sigue considerándose favorable en las indicaciones terapéuticas autorizadas.

2. Se recomienda al profesional sanitario que preste especial atención a los posibles signos y síntomas que sugieran la aparición de una reacción dermatológica grave, interrumpiendo el tratamiento en caso de que se sospeche la aparición de un síndrome de Stevens-Johnson, un cuadro de necrosis epidérmica tóxica u otra reacción dermatológica grave de etiología desconocida. Asimismo deberá informar al paciente de los posibles signos y síntomas que preceden a este tipo de reacciones, instruyéndole de que si esto ocurriera, debe acudir a la consulta.

3. Deben seguirse las recomendaciones de la ficha técnica de la especialidad acerca de las posibles medidas de prevención y control de las reacciones adversas cutáneas (ver ficha técnica de Ethyol®: advertencias y precauciones especiales de empleo, en la web de la AEM).

## Bibliografía

1. AEM. Ficha técnica Ethyol [en línea]: abril de 2003-[citado 30 de abril de 2003]. Disponible en: <<http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>>
2. Druginfozone News: Severe skin reaction warning with amifostine (Ethyol) [en línea]: febrero de 2003-[citado 5 de mayo de 2003]. Disponible en: <[http://www.druginfozone.org/news/Feb03/Feb03\\_news116.html](http://www.druginfozone.org/news/Feb03/Feb03_news116.html)>
3. Lale Atahan I, Ozyar E, Sahin S, et al. Two cases of Stevens-Johnson syndrome: toxic epidermal necrolysis possibly induced by amifostine during radiotherapy. *Br J Dermatol* 2000; 143 (5): 1072-3
4. AEM. Amifostina (Ethyol®): reacciones adversas dermatológicas graves [en línea]: febrero de 2003-[citado 5 de mayo de 2003]. Disponible en: <<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/ethyol.asp>>

## ► Risperidona y accidentes cerebrovasculares

*Medicamentos:* Risperidona (Risperdal®).

*Reacción adversa:* Accidentes cerebrovasculares.

*Fuente:* Food and Drug Administration (FDA).

*Fecha:* 16 de abril de 2003.

La risperidona es un agente antipsicótico emparentado estructuralmente con las butirofenonas. Es un antagonista altamente selectivo de los receptores 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina y D<sub>2</sub> de la dopamina. Su utilización está indicada en el tratamiento de psicosis esquizofrénicas agudas y crónicas así como en el tratamiento de la demencia con marcados síntomas psicóticos (delirio y alucinaciones) (1).

En noviembre de 2002 se publicó un artículo en el *Canadian Medical Association Journal*, en el que se alertaba de un aumento del riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (2). A esta conclusión llegó el fabricante de Risperdal®, tras revisar la información de cuatro EC en los que se estudiaba la administración de risperidona en pacientes con una edad media de 85 años para controlar los síntomas psicóticos de la demencia. Dichos EC tenían una duración media de entre 1 y 3 meses y participaron un total de 1.230 pacientes, arrojando como resultado que la incidencia de eventos cerebrovasculares en el grupo de risperidona era el doble que en el grupo placebo (4 vs 2%). A continuación se realizó una búsqueda más exhaustiva en bases de datos de efectos adversos recogidos tras la comercialización del producto y se hallaron 37 casos en pacientes ancianos con demencia tomando risperidona, de los cuales el 43% tuvo un desenlace fatal (un caso en Canadá). Con este motivo la autoridad reguladora de Canadá emitió una nota informando de que existe un riesgo incrementado de accidentes cerebrovasculares en el grupo de población de ancianos (3). A mediados del mes de abril la FDA emitió una alerta en la que comunicaba el incremento en la incidencia de accidentes cerebrovasculares (infarto, isquemia, etc.), en pacientes que reciben la risperidona para tratar los síntomas psicóticos de la demencia (Tabla I) (4).

**Tabla I.** Incidencia de accidentes cerebrovasculares

Estudio	Risperidona	Placebo
AUS-5	9% (15/167)	2% (3/170)
INT-24	8% (9/115)	2% (2/114)
USA-63	1% (5/462)	1% (2/163)
BEL-14	0% (0/20)	0% (0/19)
Total	4% (29/764)	2% (7/466)

La terapia con bajas dosis de risperidona se ha mostrado útil en el control de los problemas de comportamiento asociados a la demencia. Aunque la risperidona a dosis superiores a las utilizadas en la demencia provoca la aparición de diabetes, elevación de lípidos y obesidad, la relación entre estos efectos adversos y los accidentes cerebrovasculares es incierta.

Por tanto se recomienda utilizar la risperidona con precaución en la población anciana con demencia y que presente problemas cardiovasculares (insuficiencia cardíaca,

infarto de miocardio, isquemia, etc.). La nota concluía que la risperidona no se había mostrado segura en el tratamiento de este tipo de pacientes y que por tanto se desaconsejaba su uso.

## Bibliografía

1. AEM. Ficha técnica Risperdal [en línea]: Abril de 2003-[citado 28 de abril de 2003]. Disponible en: < <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>>
2. Woollorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ November 26, 2002; 167 (11): 1269-70.
3. Health Canada. Important Drug Safety Information: Risperidone and cerebrovascular Adverse Events in Placebo controlled Dementia Trials. [en línea]: Abril de 2003- [citado 28 de abril de 2003]. Disponible en: <[http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/adviss\\_ind\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/adviss_ind_e.html)>
4. FDA. Dear Health Care Professional [en línea]: Abril de 2003-[citado 28 de abril de 2003]. Disponible en: < <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/risperdal.htm>>