

# 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. 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@agedmed.es). El directorio con los Centros Autonómicos del Sistema de Farmacovigilancia se puede consultar en: <http://www.msc.es/agedmed/docs/dirsefv.pdf>

### ► Epoetina alfa y eritroblastopenia

*Medicamentos:* Epoetina alfa (Eprex® y Epopen®).

*Reacción adversa:* Eritroblastopenia.

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

*Fecha:* 20 de noviembre de 2001.

La epoetina alfa es una glicoproteína análoga a la hormona eritropoyetina obtenida por técnica de recombinación genética. Está indicada en el tratamiento de la anemia asociada a diferentes patologías como la insuficiencia renal crónica. Los Sistemas de Farmacovigilancia a nivel mundial han detectado una cuarentena de casos de eritroblastopenia, en pacientes tratados con epoetina alfa y que presentaban como patología subyacente una insuficiencia renal crónica. La tasa de frecuencia estimada es inferior a 1 caso por cada 10.000 pacientes, como citaba el *Canadian Medical Association Journal* en febrero de este año cuando anunciaba que en Canadá se habían registrado 7 casos, sobre una cohorte de 80.000 pacientes-año de enfermos renales tratados con el fármaco (1).

La eritroblastopenia aguda es un cuadro de aplasia pura de células rojas, en el que se produce una desaparición reversible de los precursores eritrocitarios en la médula. La epoetina se ha asociado previamente a efectos adversos tales como hipertensión, eventos tromboticos o síntomas gripales inespecíficos.

Generalmente se trata de pacientes que tras varios meses de tratamiento, experimentan un empeoramiento repentino de su anemia, la cual no responde a un aumento de dosis de epoetina alfa. En los casos notificados, la eritroblastopenia se confirmó por examen medular y en la mayoría de ellos se detectó la presencia de anticuerpos antieritropoyetina. Muchos de los pacientes afectados requirieron transfusiones periódicas y no respondieron al tratamiento con otras eritropoyetinas.

En la revista *New England Journal Medicine* se publicó en febrero de este año (2), un estudio en el que durante 3 años se evaluaron a 13 pacientes que estaban en tratamiento con epoetina y que desarrollaron una aplasia pura de células rojas. Investigaron si existía una base inmunológica y tras analizar el suero de estos pacientes en busca de anticuerpos antieritropoyetina, encontraron que todas las muestras bloquearon la formación de las colonias eritroides a partir de células de médula ósea *in vitro*, proceso que era revertido por la epoetina.

*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

La AEM recomienda identificar y monitorizar aquellos pacientes en tratamiento con epoetina alfa y cuya anemia no responda al fármaco (3). Si un paciente desarrolla una repentina falta de eficacia del fármaco, deben investigarse las causas habituales de falta de respuesta como deficiencia de hierro, folatos o vitamina B12, infección, inflamación, pérdida sanguínea o hemólisis. Si no se identifica ninguna causa, debe considerarse un examen de médula ósea. Si finalmente se diagnostica una eritroblastopenia, se debe buscar la presencia de anticuerpos antierythropoietina y la terapia con epoetina alfa debe ser suspendida, por lo tanto no se recomienda instituir el tratamiento por epoetina beta (Neorecormon®) o por darbepoetina alfa (Aranest®).

La AEM ha procedido a modificar la información de seguridad incluida en la ficha técnica y prospecto de las marcas comerciales implicadas para incluir esta nueva información.

## Bibliografía

1. Wooltorton E. Epoetin alfa (Eprex): reports of pure red blood cell aplasia. *CMAJ* 2002 Feb 19; 166 (4): 480. <<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/166/4/480>>.
2. Casadevall N, et al. Pure Red-Cell Aplasia and Antierythropoietin Antibodies in Patients Treated with Recombinant Erythropoietin. *N Engl J Med* 2002 Feb 14; 346 (7): 469-75.
3. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento. Epoetina alfa: modificación urgente de ficha técnica y prospecto. Ref: 2001/13. Madrid 21 noviembre 2001. <<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/epoetina.asp>>.

## ► Uso fuera de indicación de la toxina botulínica en cosmética

**Medicamento:** Toxina botulínica tipo A (Botox® y Dysport®) y toxina botulínica tipo B (NeuroBloc®).

**Reacción adversa:** Uso fuera de indicación.

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

**Fecha:** 27 de febrero de 2002.

La toxina botulínica es una sustancia que a pesar de ser un potente veneno, tiene propiedades terapéuticas a dosis muy pequeñas. Existen varios tipos, pero son los tipos A y B los que se utilizan como fármacos con actividad relajante muscular. Esta neurotoxina actúa como inhibidor específico de la liberación de acetilcolina en la terminación nerviosa presináptica causando parálisis muscular. Por su forma de administración, sólo interfiere la transmisión neuromuscular en el lugar de aplicación. La recuperación de la transmisión del impulso tiene lugar gradualmente, a medida que las nuevas terminaciones nerviosas se regeneran. Tiene varias indica-

ciones en distonías, espasticidad y parálisis cerebral (blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo o tortícolis espasmódica), pero en ningún caso con fines estéticos. Sin embargo, y debido a la inhibición de las contracciones de los músculos faciales, favorece el estiramiento de la piel y elimina las arrugas faciales, retrasando la cirugía plástica, aunque su efecto es temporal (seis meses). Los pliegues que mejor responden son las llamadas arrugas dinámicas, que son las que aparecen alrededor de los ojos, a los lados de la boca o en la frente.

La AEM ha recordado que se está utilizando de forma inadecuada la toxina botulínica en determinados centros y clínicas, al administrarla con fines estéticos. Mediante una nota informativa, la Agencia recordó las indicaciones de la toxina botulínica así como su condición de producto hospitalario. El uso de la toxina botulínica con fines estéticos no está autorizado, y la seguridad de su empleo en tales condiciones no ha sido evaluada por la AEM. También recordó que el tratamiento con toxina botulínica puede asociarse a la aparición de reacciones adversas graves como parálisis facial parcial, ptosis (caída del párpado superior) o diplopía generalmente por aplicación demasiado profunda o en sitio inadecuado. También se ha observado disfagia relacionada con la dosis y ocasionalmente molestias respiratorias e incluso aspiración. Incluso se ha llegado a plantear la hipótesis de que algunos pacientes podrían incluso estar recibiendo de tres a cuatro aplicaciones por año.

En el número de marzo de la *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* (2) se publicó un informe sobre la seguridad de este fármaco para el uso cosmético. Este informe recoge los datos de más de 80 estudios sobre seguridad y eficacia de la toxina botulínica en el uso cosmético. Estiman que durante el año 2000 más 700.000 personas recibieron tratamiento estético con toxina botulínica en EE.UU. y concluyen que los datos clínicos evidencian la seguridad y eficacia en la eliminación de arrugas faciales (frente, cuello, etc).

Por último, el 15 de abril la FDA aprobó el uso de la toxina botulínica para el uso cosmético, concretamente para tratar las arrugas que aparecen entre las cejas. Se basaron en un ensayo clínico con 405 pacientes, de los cuales la mayoría consideraron que el tratamiento había eliminado casi de forma completa las arrugas (3).

## Bibliografía

1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. <<http://www.sefh.es/alertas/toxina.htm>>.
2. Matarasso A, Deva AK. Safety and efficacy report. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109 (3): 1191-7.
3. Media Center. American Society of Plastic Surgeons. Arlington Heights, 15 abril 2002. <[http://www.plasticsurgery.org/mediactr/botox\\_fda.cfm](http://www.plasticsurgery.org/mediactr/botox_fda.cfm)>.

## ► Reacciones adversas graves a sibutramina

*Medicamento:* Sibutramina (Reductil®).

*Reacción adversa:* Reacciones adversas graves (incluso mortales).

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

*Fecha:* 8 de marzo de 2002.

La sibutramina es un fármaco indicado en el tratamiento de las formas severas de obesidad, en pacientes que previamente no han respondido a un régimen dietético apropiado. Su mecanismo de acción se ejerce a nivel del sistema nervioso central, inhibiendo la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina, produciéndose consiguientemente un efecto saciante del apetito. El medicamento se autorizó en abril del año pasado y desde su comercialización se estima que pueden haber sido tratados con el producto unos 50.000 pacientes en España.

Recientemente las Autoridades Sanitarias Italianas han ordenado la suspensión cautelar de la comercialización de sibutramina en aquel país, como medida de precaución tras la comunicación de varios casos de sospechas de reacciones adversas graves, entre las cuales se incluyen dos muertes. Esta información está siendo evaluada para tratar de establecer la relación de causalidad con el medicamento. Aunque en España no se ha producido ningún acontecimiento adverso grave, sí podría haber estado implicado en algunas reacciones adversas. Otras 32 muertes notificadas en otros países, están evaluándose para hallar si existe alguna relación con el fármaco: EE.UU. (28), Inglaterra (2), Sudáfrica (1) o Suiza (1). En la Unión Europea se ha iniciado un proceso de armonización, con el arbitraje del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la EMEA.

Entre los efectos adversos detectados se encuentran desde problemas intestinales y cardíacos hasta alteraciones psíquicas. La Sociedad Italiana de Cardiología advierte que los casos mortales compartían un cuadro severo de enfermedades cardiovasculares y que resulta prematuro establecer relaciones directas. Se sospecha que el exceso de dosis para conseguir una mayor pérdida de peso podría estar detrás de estas muertes.

La AEM informó que el balance beneficio-riesgo de sibutramina seguía considerándose favorable, aunque su utilización debe ajustarse estrictamente a lo dispuesto en la ficha técnica. La obesidad y el sobrepeso graves son patologías de prevalencia creciente en nuestra sociedad y constituyen un factor de riesgo establecido para la morbi-mortalidad por causas cardiovasculares. Los datos recogidos hasta la fecha por el Sistema Español de Farmacovigilancia no muestran una desviación del perfil de seguridad de sibutramina respecto a lo ya conocido y descrito en la ficha técnica del producto.

## Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad Italiano. Comisión Única del Fármaco. Roma, 6 marzo 2002. <[http://www.sanita.it/farmac/note\\_informativa/sibutramina/default.asp](http://www.sanita.it/farmac/note_informativa/sibutramina/default.asp)>.
2. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento. Madrid, 8 marzo 2002. <<http://www.msc.es/age-med/csmh/notas/sibutramina.asp>>.

## ► Incremento de mortalidad y hospitalización asociado por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva con infliximab

*Medicamento:* Infliximab (Remicade®).

*Reacción adversa:* Agravamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

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

*Fecha:* 24 de octubre de 2001.

La Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos (EMA) ha tenido conocimiento de los resultados preliminares de un estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), los cuales muestran una mayor incidencia de mortalidad y hospitalización en estos pacientes, debido al empeoramiento de la ICC en los pacientes tratados con infliximab. El infliximab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). El producto fue autorizado en la Unión Europea en agosto de 1999 y está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, o enfermedad de Crohn fistulizante, así como en el tratamiento de la artritis reumatoide activa.

Este estudio fue diseñado para evaluar la eficacia del infliximab en la ICC y se incluyeron 150 pacientes con ICC de moderada a severa, clase III-IV según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA). Estos pacientes fueron divididos en 3 grupos (5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo) y recibieron el tratamiento durante 6 semanas. Se observó una mayor incidencia de mortalidad y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con infliximab, especialmente los tratados con la dosis más alta (10 mg/kg). En la fecha de la publicación de la alerta, habían fallecido 7 de los 101 pacientes tratados con infliximab vs ningún fallecido en el grupo de los 49 pacientes tratados con placebo.

Según la Agencia, los datos son insuficientes para establecer conclusiones respecto al mecanismo patológico de estos hallazgos y respecto a una posible relación dosis-dependiente. A la vista de la gravedad de estos hallazgos preliminares, y a falta de los datos adicionales, la EMA y la AEM recomiendan las siguientes medidas de precaución *si se está valorando la posibilidad de iniciar un tratamiento con infliximab en pacientes con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn:*

—No iniciar la terapia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

Reevaluar los pacientes con ICC tratados con infliximab, con respecto a su función cardiaca y adoptar las siguientes medidas:

—Debe suspenderse el tratamiento en pacientes cuya ICC haya sufrido un empeoramiento.

—Debe considerarse la suspensión del tratamiento en pacientes con ICC concomitante estable. Si se decide continuar con el tratamiento, debe vigilarse estrechamente la función cardiaca.

La nueva ficha técnica ya recoge estas informaciones: Remicade® deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (grado I/II según la clasi-

ficación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con Remicade® en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

## Bibliografía

---

1. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento. Madrid, 24 octubre 2001. <<http://www.msc.es/age-med/csmh/notas/Ninfleximab.asp>>.
2. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos. Londres, 24 de octubre de 2001. <<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/325701en.pdf>>.