

SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

Notas sobre farmacovigilancia

P. J. MORENO ÁLVAREZ, M. MADURGA SANZ¹

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres).

¹Servicio 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@agemed.es). El directorio con los Centros Autonómicos del Sistema de Farmacovigilancia se puede consultar en: http://www.msc.es/agemed/docs/dir_sefv_070403.pdf

► Síndrome de Reye asociado a ácido acetilsalicílico y salicilatos

Medicamento: Ácido acetilsalicílico y salicilatos (EFP pediátricas).

Reacción adversa: Síndrome de Reye.

Fuente: Agencia Española del Medicamento (AEM).

Fecha: 14 de mayo de 2003 y 27 de junio de 2003.

El síndrome de Reye (SR) es un cuadro agudo caracterizado por encefalopatía y hepatopatía grasa que se presenta principalmente en niños. Fue descrito por primera vez en 1963 en Australia por RDK Reye y se caracteriza por la presencia de intensos vómitos y alteraciones neurológicas. El empeoramiento de la hepatopatía conduce a cuadros de extrema irritabilidad, agitación, confusión, delirio y coma. Entre los cambios metabólicos que produce este síndrome destaca la hiperamonemia. La causa precisa del SR es desconocida aunque a menudo es precedido por un síndrome viral,

varicela, gastroenteritis o una infección del tracto respiratorio superior como la gripe. Se ha demostrado una fuerte asociación epidemiológica entre la ingesta de ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes que padecen cuadros virales y el desarrollo de este síndrome. Cuando se comenzó a sospechar esta asociación se adoptaron medidas informativas y se incluyó en 1986 en los prospectos de las especialidades farmacéuticas que contienen AAS la advertencia que, en caso de fiebre, se recomendaba a los pacientes consultar al médico. El número de casos disminuyó a partir de la inclusión de dicha advertencia hasta tal punto que actualmente se la considera una enfermedad rara.

En un trabajo científico publicado en el *New England Journal of Medicine* se describe una reducción del número de casos comunicados del SR en EE.UU. en los años posteriores a introducir la recomendación de no utilizar AAS en niños con procesos virales; desde más de 500 casos/año a 2 casos/año. En dicho estudio se cifra la tasa de mortalidad asociada al SR en un 30% siendo mayor en pacientes menores de 5 años (42,8% → RR=1,8). La hiperamonemia se asoció con una mayor incidencia de mortalidad (amonemia > 45 µg/dL → RR=3,4) y hasta un 82% de los pacientes presentaban niveles en sangre de salicilatos. También se observó una distribución estacio-

Correspondencia: P. J. Moreno Álvarez. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Puerto. Paraje Valcorchera, s/n. 10600 Plasencia (Cáceres). e-mail: pmorenoal@sefh.es

nal con un pico de casos en febrero y mínimos entre junio y octubre.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEM, ha reevaluado la relación beneficio/riesgo del uso de AAS/salicilatos (incluidos diflunisal y fosfosal) en sus indicaciones pediátricas y la información disponible no permite descartar una asociación entre el SR y el uso de AAS en niños con procesos febriles, por lo que el CSMH realizó las oportunas recomendaciones a la AEM que adoptó las siguientes medidas:

—Suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP) que contienen AAS/salicilatos (monofármacos o en asociación) de uso exclusivamente infantil. Para el resto de las EFP que contengan AAS/salicilatos y no sean de uso exclusivamente infantil, se contraindicó su uso en menores de 16 años.

—Las especialidades farmacéuticas con AAS/salicilatos en su composición, de prescripción médica y administración sistémica, deberán incluir una contraindicación para su uso en menores de 16 años para el tratamiento de la fiebre, procesos víricos o varicela.

—Establecer la necesidad de prescripción médica para todas las especialidades con AAS/salicilatos en indicaciones como analgésico y antiinflamatorio y posología para menores de 16 años. Siguen siendo útiles en determinados cuadros de migrañas infantiles y en pacientes de artritis reumatoide juvenil, siempre bajo control médico.

—Mantener únicamente como EFP aquellas especialidades farmacéuticas con ácido acetilsalicílico/salicilatos en formulaciones para adultos y niños mayores de 16 años, introduciendo la contraindicación citada en el primer párrafo.

Bibliografía

1. Belay ED, Bresee JS, Colman RC, et al. Reye's Syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999; 340 (18): 1377-82.
2. AEM. Comunicación sobre riesgos de medicamentos [en línea]: 14 mayo de 2003 – [citado 25 de julio de 2003]. Disponible en: http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/aas_sindrome-reye.asp
3. AEM. Comunicación sobre riesgos de medicamentos [en línea]: 27 junio de 2003 – [citado 25 de julio de 2003]. Disponible en: http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/AAS_infantil.asp

► Hipoglucemia severa por interacción de repaglinida y gemfibrozilo

Medicamento: Repaglinida (Novonorm[®], Prandin[®]) y Gemfibrozilo.

Reacción adversa: Hipoglucemia severa.

Fuente: Agencia Española del Medicamento (AEM).

Fecha: 21 de mayo de 2003.

La repaglinida es un antidiabético oral perteneciente al grupo de las meglitinidas, como la nateglinida (Starlix[®]), cuyo mecanismo de acción se basa en la estimulación de la secreción de insulina. Es un secretagogo de acción corta pues reduce rápidamente los niveles de glucosa gracias al estímulo secretor de insulina a nivel de las células betas de los islotes de Langerhans. Se recomienda administrarlo antes de las comidas para disminuir la hiperglucemia postprandial. En España se comercializa desde 1997 y está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) cuando las medidas no farmacológicas (dieta, reducción de peso y ejercicio físico), no son suficientes para controlar la hiperglucemia. También puede utilizarse en combinación con metformina en estas mismas condiciones.

En el mes de marzo la revista *Diabetología* publicó un artículo en el que se estudia la interacción farmacocinética de gemfibrozilo e itraconazol con la repaglinida. En dicho estudio participaron 12 voluntarios sanos a los que se les administró una dosis de 0,25 mg de repaglinida 3 días después de haber iniciado la administración de gemfibrozilo e itraconazol (600 mg y 100 mg c/12 horas respectivamente). Se analizaron las interacciones tanto por separado como en combinación y podemos destacar las siguientes alteraciones farmacocinéticas en el perfil de la repaglinida (Tabla I).

Los autores concluían que esta interacción incrementaba y prolongaba el efecto hipoglucémico de la repaglinida pasando de ser un hipoglucemiante de acción corta a uno de acción prolongada, por lo que se incrementa el riesgo de que el paciente desarrolle un episodio de hipoglucemia severa. La inhibición de la isoenzima CYP2C8, principal vía metabólica de la repaglinida, por el gemfibrozilo parece tener más peso en estas alteraciones farmacocinéticas que la inhibición de la isoenzima CYP3A4 por itraconazol. A la luz de estos resultados recomendaban monitorizar la glucemia en pacientes que reciban repaglinida y gemfibrozilo u otros inhibidores de la

Tabla I. Alteraciones de parámetros farmacocinéticos de la repaglinida

	Gemfibrozilo	Itraconazol	Gemfibrozilo/ Itraconazol
Área bajo la curva (ng·h/mL)	7,9 → 63,9 (812%)	7,9 → 11,1 (141%)	7,9 → 152,5 (1939%)
Semivida de eliminación (h)	1,3 → 3,7 (284%)	1,3 → 1,6 (123%)	1,3 → 6,1 (469%)
Cp a las 7 horas (ng/mL)	0,11 → 3 (2727%)	0,11 → 0,13 (118%)	0,11 → 7,4 (7040%)
Cmax (ng/mL)	6,1 → 14,6 (240%)	6,1 → 9,0 (147%)	6,1 → 16,8 (275%)
Glucemia mínima (mmol/L)	3,8 → 2,9 (-23%)	3,8 → 3,7 (-2,6%)	3,8 → 2,3 (-39%)
Glucemia media (mmol/L)	4,7 → 3,9 (-17%)	4,7 → 4,9 (104%)	4,7 → 3,5 (-25%)

CYP2C8 como el trimetoprim. Aunque el estudio se realizó en voluntarios sanos y no en diabéticos los autores se basan en que la farmacocinética de repaglinida es similar en voluntarios sanos que en pacientes diabéticos.

Hasta la fecha se han notificado 5 casos graves de hipoglucemia en los que los pacientes utilizaban repaglinida y gemfibrozilo de forma simultánea, ninguno de los cuales se ha producido en España. La AEM, en coordinación con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA) y la compañía farmacéutica titular de la autorización de repaglinida, decidió contraindicar el uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo y recomendar revisar el tratamiento de los pacientes que estuvieran recibiendo de forma simultánea ambos medicamentos, considerándose en caso necesario el uso de otras alternativas disponibles.

Bibliografía

1. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, et al. Effects of gemfibrozil, itraconazol and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia* 2003; 46 (3): 347-51.
2. AEM. Comunicación sobre riesgos de medicamentos [en línea]; 21 mayo de 2003 – [citado 29 de julio de 2003]. Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/repaglinida.asp>.

► Falta de respuesta virológica de tenofovir en combinación con lamivudina y abacavir

Medicamento: Tenofovir (Viread®).

Reacción adversa: Falta de respuesta virológica prematura en combinación con la asociación lamivudina/abacavir.

Fuente: Agencia Española del Medicamento (AEM), Agencia Europea del Medicamento (EMEA) y *Food And Drug Administration* (FDA).

Fecha: 31 de julio de 2003.

El tenofovir (TDF, Viread®) es un profármaco perteneciente al grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs) al igual que lamivudina (3TC, Epivir®) y abacavir (ABC, Ziagen®). Al tratarse de un profármaco precisa un primer paso de fosforilación para convertirse en su forma activa el tenofovir difosfato. Tiene una prolongada semivida intracelular que permite su dosificación en una sola toma diaria (300 mg) y comparado con otros inhibidores de la transcriptasa inversa el tenofovir ofrece ventajas en términos de toxicidad (los más destacables a nivel digestivo) y adherencia farmacológica. El tenofovir fue aprobado al final del 2001, dada su eficacia en pacientes que habían desarrollado resistencia a uno o más de los antirretrovirales clásicos del grupo de los análogos de los nucleósidos.

En julio la AEM, en coordinación con la EMEA y el resto de agencias nacionales, emitió una alerta en la que informaba que el laboratorio GSK había tenido conocimiento de una elevada incidencia de falta de respuesta virológica prematura en un ensayo clínico (EC) en el que se estaba estudiando la combinación lamivudina/abacavir junto con tenofovir, administrada una vez al día en pacientes *naive* infectados por el VIH sin tratamiento previo. El ensayo ESS30009 es un EC randomizado, abierto, multicéntrico en el que se estudia la seguridad y eficacia de efavirenz (EFV, 600 mg/día) vs tenofovir (TDF, 300 mg/día) cuando se combinan con una asociación a dosis fijas de una nueva formulación en desarrollo en la que se encuentran combinados abacavir (ABC) y lamivudina (3TC) (600/300 mg) para una administración única diaria en pacientes VIH-1 *naive* sin tratamiento previo. Al poco de iniciar el estudio, se recibieron diferentes notificaciones de la escasa eficacia de respuesta virológica prematura de la combinación TDF+3TC+ABC por lo que se decidió realizar un análisis intermedio prematuro en el que se analizó la falta de respuesta virológica. Se definió la falta de respuesta como fallo en alcanzar un descenso de 2 log10 en los valores basales en la semana 8 o incremento de 1 log10 sobre el valor más bajo en visitas sucesivas (Tabla II).

Tabla II. Resultados del análisis intermedio del EC ES30009

Porcentaje de pacientes que cumplen la definición de falta de respuesta virológica	TDF + 3TC + ABC	EFV +3TC+ ABC
Datos de pacientes HIV-1 RNA con terapia >= 8 semanas	50 / 102 (49%)	5 / 92 (5%)
Datos de pacientes HIV-1 RNA con terapia >= 12 semanas	30 / 63 (48%)	3 / 62 (5%)

A la luz de estos resultados se desaconseja dicha combinación cuando se instaure un nuevo tratamiento tanto en pacientes VIH tratados como en los *naive*, especialmente como dosificación única diaria. Así mismo se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes controlados con esta terapia triple mediante test de carga viral frecuentes y evaluar la posible modificación de la misma tras el primer signo de incremento de carga viral. También se debe evitar el uso de esta triple combinación con otros antirretrovirales.

Se desconoce la naturaleza de la interacción que produce la falta de respuesta. Un primer análisis de los genotipos virales aislados de 14 pacientes no respondedores que recibían la combinación TDF+3TC+ABC, ha puesto de manifiesto la presencia de la mutación M184V en la transcriptasa inversa y además 8 de ellos presentaban la mutación K65R. La mutación M184V se asocia al tratamiento con NRTIs y principalmente con lamivudina, siendo la principal mutación que ofrece resistencia frente a la misma. Sin embargo los resultados de algunos estu-

dios sugieren que esta mutación podría mejorar la sensibilidad a determinados NRTIs (abacavir o didanosina) en presencia de otras mutaciones, así como mejorar la susceptibilidad a adefovir y tenofovir, por lo que se postula que la retirada de la lamivudina y su presión selectiva sobre virus con la mutación M184V, podría empeorar la respuesta a los antirretrovirales anteriores. La asociación de la mutación M184V con otras mutaciones como la K65R, L74V o Y115F forma parte del patrón de resistencia a abacavir, mayor cuanto más mutaciones estén presentes.

En vista de los resultados de dicho análisis se suspendió el brazo que estaba recibiendo esta combinación y se cambió el tratamiento en función del genotipo y la valoración clínica, aunque el brazo del efavirenz sigue activo. Además de este EC un estudio piloto liderado por Fartling y cols. presentado en la 2º Reunión anual de la *International AIDS Society* (Paris- julio de 2003), proporcionó datos de 20 pacientes que recibieron la combinación TDF+3TC+ABC en administración única diaria como terapia inicial y como en el EC de GSK se reportaban elevadas incidencias de falta de respuesta virológica.

Bibliografía

1. AEM. Comunicación sobre riesgos de medicamentos [en línea]: 31 julio de 2003 – [citado 02 de agosto de 2003]. Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/tenofovir.asp>
2. Grim SA, Romanelli F. Tenofovir disoproxil fumarato. *Ann Pharmacother* 2003; 37 (6): 849-59.
3. White KL, Margot NA, Wrinn T, et al. Molecular mechanism of resistance to human immunodeficiency virus type 1 with reverse transcriptase mutation K65R and K65R+M184V and their effects on enzyme function and viral replication capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (11): 3437-46.

► Oligohidrosis e hipertermia asociados a topiramato

Medicamento: Topiramato (Topamax®).

Reacción adversa: Oligohidrosis e hipertermia.

Fuente: Food and Drug Administration (FDA).

Fecha: 10 de julio de 2003.

El topiramato es un fármaco antiepiléptico que presenta un amplio espectro terapéutico y del que se han propuesto varios mecanismos de acción: bloqueo de canales de sodio reduciendo la frecuencia de los potenciales de acción en neuronas sometidas a despolarización sostenida, favorecer la acción del GABA al incrementar la frecuencia de activación de receptores GABAérgicos y por último antagonizar débilmente la actividad neuroexcitatoria del receptor AMPA/kainato del glutamato. Se ha sugerido un cuarto mecanismo de acción por el que inhibiría a la enzima anhidrasa carbónica, aunque sin utilidad en su actividad farmacológica.

Los efectos adversos más frecuentes descritos hasta ahora y que suelen aparecer en la fase de titulación son la pérdida de peso, anorexia, somnolencia, trastornos del habla, fatiga, ralentización motora y otros relacionados con el sistema nervioso central. El topiramato se comercializó en el año 1998 en España y está indicado en el tratamiento de la epilepsia como monoterapia en pacientes a los que se les ha diagnosticado recientemente, así como en crisis parciales complejas: crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o crisis tónico-clónicas generalizadas no controladas con otros fármacos antiepilépticos de primera línea.

El pasado mes de julio la FDA emitía una nota en la que anunciaba que se había tenido conocimiento de varios casos de oligohidrosis (sudoración disminuida) e hipertermia en pacientes que estaban recibiendo topiramato. Las secuelas de estos episodios pueden prevenirse si se reconocen los síntomas a tiempo y se instaura el tratamiento apropiado. Esta información estaba basada en la experiencia post-comercialización y los ensayos clínicos que abarcan más de 2 millones de personas en tratamiento.

La mayoría de los casos se presentaron en pacientes pediátricos que se habían expuesto a elevadas temperaturas ambientales o a una intensa actividad física. En la mayoría de los pacientes no fue necesario suspender el tratamiento con topiramato. La incidencia de casos comunicados mediante notificación espontánea se cifra en 35 por millón de pacientes tratados y los casos graves en 1,6 casos por millón de pacientes, algunos casos requirieron hospitalización. También se recomienda prestar especial atención si el topiramato se administra junto con otros medicamentos que predispongan a alteraciones de la temperatura corporal tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica o anticolinérgicos.

En 2001 Arcas y cols. publicaron varios casos en los que la función sudomotora fue medida tras estimulación periférica con iontoforesis con pilocarpina. Observaron que la sudoración se redujo en todos los pacientes. Los síntomas cesaron tras suspender la administración del topiramato. Nieto-Barrera y cols., en 2002, publican otra serie de 10 casos dentro de una cohorte de 227 lo que arroja una incidencia del 4,4%. Los síntomas que presentaban los pacientes eran sequedad de piel, rubefacción facial e hipertermia (incluso hasta 38 °C), que se acentuaban con la actividad física. Estos síntomas aparecen en la época estival en la que se alcanzan temperaturas ambientales superiores a los 37 °C. Los casos se observaron tanto en la titulación de dosis como en la fase de mantenimiento. Se comprobó que la sintomatología disminuía con el descenso de la temperatura ambiental o con la reducción de la dosis administrada. Tres de ellos tuvieron que abandonar el tratamiento y en un caso la retención urinaria que presentaba el paciente desencadenó la suspensión del tratamiento. Los autores proponen que la ausencia de sudoración sería la responsable de la hipertermia al fallar el mecanismo de pérdi-

da de calor mediante la evaporación. Es probable que una disfunción autonómica del sistema nervioso colinérgico que inerva las glándulas sudoríparas, sea la responsable de la oligohidrosis, por lo que este cuadro se presentaría fundamentalmente en pacientes predispuestos. Proponen como mecanismo de acción que el topiramato a través de la inhibición de las isoenzimas II y IV de la anhidrasa carbónica actúe sobre el sistema nervioso autonómico.

Un efecto adverso similar fue descrito en pacientes tratados con otro antiepiléptico como es la zonisamida. Se recomienda hidratar adecuadamente a los pacientes susceptibles de presentar estos efectos adversos, previamen-

te a realizar actividades físicas o a exponerse a elevadas temperaturas ambientales.

Bibliografía

1. FDA-MEDWATCH. Dear Dr. Letter. [en línea]: julio de 2003 – [citado 04 de agosto de 2003]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/topamax.htm>>
2. Arcas J, Ferrer T, Roche MC, et al. Hypohidrosis related to the administration of topiramate to children. *Epilepsia* 2001; 42 (10): 1363-5.
3. Nieto-Barrera M, Nieto-Jiménez M, Candau, et al. Anhidrosis e hipertermia asociadas al tratamiento con topiramato. *Rev Neurol* 2002; 34 (2): 114-6.