

SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

Notas sobre farmacovigilancia

P. J. MORENO ÁLVAREZ¹, M. MADURGA SANZ²

¹Centro de Documentación. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. ²Servicio 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/dir_sefv_210702.pdf

► Soluciones parenterales de fructosa o sorbitol y riesgo en intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF)

Medicamentos: Soluciones IV de fructosa o sorbitol (3,5, 5, y 10%).

Reacción adversa: Morbi-mortalidad en pacientes con IHF.

Fuente: Agencia Española del Medicamento (AEM).

Fecha: 13 de junio de 2002.

Las soluciones de fructosa y sorbitol para administración intravenosa (IV) se han utilizado en nutrición parenteral como sustituto de la glucosa en determinadas situaciones clínicas: pacientes con resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o estados de estrés traumático (1). Sin embargo su utilización no ha estado exenta de controversia pues sus detractores argumentan que no existe una sólida base científica para su utilización, ya que no aporta ventajas significativas con respecto a las soluciones de glucosa (parte de la fructosa

es metabolizada a glucosa y el sorbitol es metabolizado a fructosa y glucosa) además del riesgo de que el paciente desarrolle acidosis láctica e hiperuricemia. Su uso está contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) y precisamente la administración de este tipo de soluciones a pacientes con IHF desencadena un cuadro hipoglucémico grave, que puede evolucionar a fallo multiorgánico y posterior muerte (2). Aunque se han realizado varios estudios, tampoco se recomienda su utilización en las intoxicaciones etílicas y sí, por el contrario, en el tratamiento de náuseas y vómitos incluidos los característicos de mujeres embarazadas (3).

La IHF es una alteración metabólica hereditaria de tipo autosómico recesivo, que aparece por pérdida de actividad de la enzima aldolasa B (responsable de hidrolizar la fructosa-1-fosfato a triosas). Su prevalencia se estima en 1 caso por cada 23.000 recién nacidos vivos y cursa con: hipoglucemia, alteraciones gastrointestinales; náuseas, vómitos y dolor abdominal, hiperuricemia y acidosis láctica. Si se mantiene el cuadro durante un tiempo, el paciente puede desarrollar insuficiencia hepato-renal, apareciendo incluso convulsiones y coma. Su tratamiento consiste en la administración de glucosa para revertir la hipoglucemia (4). Hay que tener en cuenta que los pacientes con IHF desarrollan un mecanismo de defensa natural a través del

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

rechazo o vómito de los productos que contengan fructosa, el cual resulta ineficaz cuando la fructosa se administra por vía parenteral.

Recientemente, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) ha reevaluado el balance beneficio/riesgo de estas soluciones a la vista del riesgo asociado a su uso inadvertido en pacientes que sufran de IHF. De los 22 casos recogidos de la literatura científica en los que se usaron estas soluciones en pacientes con IHF, 17 tuvieron desenlace fatal. Los expertos en nutrición consultados señalaron que la evidencia científica disponible no demuestra que el uso de estas soluciones aporte un beneficio metabólico clínicamente relevante (disminución en la administración de insulina) frente a las de glucosa, particularmente en pacientes con *diabetes mellitus*.

Sobre esta base el Comité concluyó que el balance beneficio/riesgo de estas soluciones es desfavorable en las condiciones de uso autorizadas; por ello, y teniendo en cuenta que se dispone de otras alternativas terapéuticas, el Comité recomendó a la Agencia Española del Medicamento que suspendiera de forma definitiva la autorización de comercialización de las soluciones parenterales que contienen fructosa o sorbitol (5).

Bibliografía

1. García de Lorenzo A, Culebras JM, Zarazaga A, et al. Carbohydrates--no glucose--in parenteral nutrition. A fading concept? *Nutr Hosp* 1996; 11 (1): 17-28.
2. Collins J. Metabolic disease. Time for fructose solutions to go. *Lancet* 1993; 341 (8845): 600.
3. Nutritional agents and vitamins. En: Martindale. The complete drug reference. 32ª ed. Londres: The Pharmaceutical Press; 1999. p. 1343-4.
4. Harry L. Greene. Fructose intolerance. En: Goldman. Cecil Textbook of Medicine. 21ª ed. St. Louis: W. B. Saunders Company; 2000. p. 1089-90.
5. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Ref: 2002/06. 13 de junio de 2002. AEM. (<http://www.sefh.es/alertas/solfruc.html>). (Consulta:08/07/02).

▮ Tetrabamato y toxicidad hepática

Medicamentos: Tetrabamato (Sevrium®).

Reacción adversa: Hepatotoxicidad.

Fuente: Agencia Española del Medicamento (AEM).

Fecha: 6 de mayo de 2002.

El tetrabamato es un complejo molecular constituido por la asociación de 3 principios activos: fenobarbital, febarbamato y difebarbamato. Este medicamento presenta propiedades ansiolíticas, hipnóticas y sedantes además de actuar sobre el temblor. Se ha utilizado fundamentalmente en los tratamientos de desintoxicación,

sobre todo de tipo alcohólico. Un meta-análisis publicado en el año 1997 equiparaba la eficacia del tetrabamato a las benzodiazepinas como el clordiazepóxido en esta indicación (1). Se metaboliza mayoritariamente a nivel hepático, por lo que deberá ajustarse la dosis en función del grado de funcionalidad hepática, máxime cuando este tipo de pacientes es frecuente que tengan alterada la función hepática.

En el año 2000 se publicó una revisión de casos de toxicidad hepática por tetrabamato (2) registrados en el centro de farmacovigilancia de Lyon (Francia). De 34 notificaciones sospechosas recibidas entre 1987 y 1998, 11 resultaron probables. De estos 11 pacientes, 7 se recuperaron totalmente, 2 murieron por fallo hepático irreversible y otros 2 murieron por causas no relacionadas, a pesar de que los tests hepáticos mostraran una temprana mejoría. Recientemente se han publicado dos casos de hepatitis aguda notificados en nuestro ámbito, junto con una revisión de la situación actual de este fármaco (3).

El CSMH ha reevaluado el perfil de seguridad del tetrabamato a la vista de los casos de toxicidad hepática y cutánea comunicados al Sistema Español de Farmacovigilancia y a otros sistemas de farmacovigilancia de diferentes países. La conclusión del Comité fue que el balance beneficio/riesgo del tetrabamato era desfavorable en las condiciones de uso autorizadas y teniendo en cuenta que se dispone de otras alternativas terapéuticas de similar o mayor eficacia para el tratamiento de la desintoxicación alcohólica, el Comité recomendó a la Agencia que suspendiera de forma definitiva la autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica Sevrium® (4).

La fecha de retirada que se fijó fue el 31 de julio de 2002 y para facilitar la finalización de los tratamientos con tetrabamato se recomendó la siguiente pauta de actuación:

—A partir de la fecha de publicación de la alerta no deberán iniciarse nuevos tratamientos con Sevrium® y sólo podrá prescribirse y dispensarse el medicamento para pacientes que estuvieran ya en tratamiento.

—Los médicos deben avisar a los pacientes de que se va a proceder a la finalización del tratamiento (y en su caso a su sustitución por otro fármaco).

—En ningún caso deberá un paciente por su propia iniciativa suspender el tratamiento o disminuir la dosis, ya que esto puede entrañar riesgos si no se hace bajo la supervisión de un médico.

Bibliografía

1. Mayo-Smith MF, et al. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA* 1997; 278 (2): 144-51.
2. Dumortier J, Bellemin B, Jacob P, et al. Liver injury due to tetrabamate (Atrium): an analysis of 11 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (9): 1007-12.

3. Lucena MI, Andrade RJ, García-Ruiz E, Madurga H. Tetrabamato: un apunte sobre la relación beneficio-riesgo. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (12): 477.
4. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Ref: 2002/04. 6 de mayo de 2002. AEM. (<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/tetrabamato.asp>) (Consulta:08/07/02).

▮ Nimesulida y toxicidad hepática

Medicamentos: Tetrabamato (Guaxan® y Antifloxil®).

Reacción adversa: Hepatotoxicidad.

Fuente: Agencia Española del Medicamento (AEM).

Fecha: 6 de mayo de 2002.

La nimesulida es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) del grupo de las sulfonamidas, que inhibe preferentemente a la isoenzima COX-2. Está indicado en el tratamiento sintomático de la artrosis, tratamiento a corto plazo de procesos inflamatorios y dolorosos agudos de diversas etiologías (postoperatorio o traumatismos musculoesqueléticos), dismenorrea primaria y como antipirético (1).

En nuestro país fue comercializado a finales del año 1996 sin que se tuviera conocimiento de su toxicidad hepática y en los siguientes años fueron publicados algunos estudios que revisaban la hepatotoxicidad de este fármaco (2,4). Las manifestaciones clínicas de la hepatotoxicidad comienzan con la elevación de las enzimas hepáticas, ictericia para posteriormente desarrollar colestasis o necrosis hepatocelular, que pueden evolucionar a fallo hepático agudo y muerte (5). La edad media de los casos descritos oscila alrededor de los 60 años, probablemente debido al mayor consumo de AINEs en este grupo de población y al aumento de susceptibilidad al daño hepático (4). La nimesulida se metaboliza hepáticamente, por lo que un error en la metabolización en pacientes susceptibles podría inducir la aparición de metabolitos hepatotóxicos, agravándose con la aparición de colestasis que puede inducir la acumulación de estos metabolitos tóxicos (6).

En 1999 la AEM modificó la ficha técnica del producto para advertir del riesgo detectado y de la necesidad de suspender el tratamiento si las pruebas de laboratorio revelaban una alteración hepática. En marzo de este año, Finlandia suspendió la comercialización de nimesulida debido a los casos graves de hepatotoxicidad comunicados (3). Hasta marzo de 2002 la Agencia Finlandesa del Medicamento había registrado un total de 109 notificaciones de reacciones adversas asociadas a nimesulida, 66 de las cuales eran casos de hepatotoxicidad. Aunque en la mayoría de los casos la elevación de enzimas hepáticas era asintomática, se presentaron algunos casos de hepatitis y e incluso de trasplante hepático. Actualmente el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la

Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos está evaluando su relación beneficio/riesgo, ya que la legislación europea contempla la posibilidad de arbitrar una evaluación común sobre el asunto que haya motivado la suspensión en algún estado miembro, o dos, como en este caso de la nimesulida.

A raíz de la decisión de Finlandia, el CSMH ha reevaluado el perfil de seguridad de nimesulida llegando a la conclusión de que el uso de nimesulida se asocia a un mayor riesgo (en términos de frecuencia y gravedad) de sufrir lesiones hepáticas, en comparación con otros AINEs. El mecanismo de estas reacciones parece ser idiosincrásico, no ligado a la dosis, y por tanto difícilmente predecible; por otra parte, la evidencia científica disponible no muestra que nimesulida pueda ser considerado un AINEs con un menor potencial de producir hemorragias y perforaciones gastrointestinales. Basándose en todo lo anterior, el Comité ha recomendado a la Agencia española que suspenda de forma temporal la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España que incluyen en su composición a la nimesulida, hasta que el CPMP se pronuncie al respecto (7).

Bibliografía

1. Bucaneve G, Bunch C, Schulz M, et al. Nimesulide (DrugDex Evaluation). *Drugdex® System. Micromedex Healthcare Series Vol. 113* (expires 9/20).
2. Weiss P, Mouallem M, Bruck R, et al. Nimesulide-induced hepatitis and acute liver failure. *Isr Med Assoc J* 1999; 1 (2): 89-91. (<http://www.ima.org.il/imag/ar99oct-05.pdf>).
3. The sale of Nimed, an anti-inflammatory analgesic, is temporarily suspended due to its adverse liver effects. Agencia Finlandesa del Medicamento. http://www.nam.fi/english/news/press_releases/nimed.html?year=2002 (Consulta:11/07/02).
4. Ferreira C, Vivas S, Jorquera F, et al. Hepatitis tóxica por nimesulida. Presentación de un nuevo caso y revisión de la bibliografía. *Gastroenterología y Hepatología* 2000; 23 (9): 428-30.
5. Andrade R, Lucena MI, Fernández MC, et al. Fatal hepatitis associated with nimesulide. *J Hepatol* 2000; 32: 174.
6. Montesinos S, Hallal H, Rausell V, et al. Hepatitis aguda por nimesulida. *Gastroenterología y Hepatología* 2001; 24 (4): 218-21.
7. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Ref: 2002/03. 6 de mayo de 2002. AEM. (<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/nimesulida.asp>) (Consulta:11/07/02).

▮ Irinotecán y aumento de morbi-mortalidad

Medicamentos: Irinotecán (Campto®)

Reacción adversa: Morbi-mortalidad.

Fuente: Food and Drug Administration (FDA).

Fecha: 10 de mayo de 2002.

El irinotecán es un antitumoral, desarrollado a partir de la camptotecina que actúa impidiendo la síntesis de

ARN y ADN por inhibición de forma selectiva la topoisomerasa I. Presenta un amplio espectro de actividad antitumoral, con efectos más marcados sobre carcinomas colorrectales, ováricos, mamarios y pulmonares, incluyendo formas multirresistentes a quimioterapia (1). Está indicado en el carcinoma colorrectal localmente avanzado o metastático en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico en pacientes sin quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada o en monoterapia para pacientes en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo.

El régimen de administración Saltz consiste en la administración de 125 mg/m^2 de irinotecán en infusión durante 90 minutos seguido de un bolo de 20 mg/m^2 de folinato sódico y otro bolo de 500 mg/m^2 de 5-FU semanalmente durante 4 semanas en ciclos de 6 semanas (2). Este esquema que no se encuentra aprobado en España, sí lo está en EE.UU. En septiembre de 2001 se publicó en el *Journal of Clinical Oncology* un estudio en el que se revisaban 44 muertes tempranas registradas en 2 ensayos clínicos que estudiaban este régimen de administración (3). La revisión por autores independientes concluyó que los pacientes que recibían el régimen Saltz tenían un riesgo 3 veces superior de sufrir una muerte temprana relacionada con el tratamiento que los del grupos control, además la mediana se situaba en 29 vs 47 días. Los autores atribuyeron al síndrome gastrointestinal tóxico (combinación de diarrea, neutropenia y deshidratación) y al síndrome vascular la causa de la mayoría de las muertes. También detectaron que con cierta frecuencia se retrasaba o se suspendía prematuramente el tratamiento antibiótico en los casos de diarrea grave lo que posiblemente podía contribuir a aumentar la tasa de mortalidad.

El pasado mes de mayo la FDA modificó la informa-

ción técnica del irinotecán con el objetivo de identificar a los pacientes con riesgo elevado de sufrir toxicidad severa y aumentar la información sobre el tratamiento de estos episodios de toxicidad grave relacionada con el fármaco (4,5). Las recomendaciones emitidas son las siguientes:

—Monitorizar intensamente y frecuentemente la toxicidad gastrointestinal y el síndrome vascular.

—Tratamiento de soporte incluyendo una fluorquinolona oral si la diarrea se complica con íleo paralítico, fiebre o neutropenia y hospitalización si persiste más de 48 horas.

—Tras el primer ciclo, las siguientes administraciones deben retrasarse si el paciente presenta diarrea hasta normalización de la función intestinal durante 24 horas sin antidiarreicos.

—En caso de presentarse un episodio diarreico de grado 2, 3 ó 4, las siguientes dosis deben reducirse según las recomendaciones.

Bibliografía

1. Nat P, Weber R, et al. Irinotecan (DrugDex Evaluation). DRUGDEX® System. Micromedex Healthcare Series Vol. 113 (expires 9/20).
2. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343 (13): 905-14.
3. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 3801-7.
4. Oncologic Drugs Advisory Committee. FDA. 6 de diciembre de 2001. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3815b2_02_FDA-ExecSum.htm (Consulta:19/07/02).
5. Dear Healthcare Professional Letter. FDA. <http://www.fda.gov/med-watch/SAFETY/2002/camptosar.htm> (Consulta:19/07/02).