

BOLETIN

Número dieciocho. Octubre 2000. Centro de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 EDITORIAL

2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ROFECOXIB
- ALARGAMIENTO DEL INTERVALO QT ASOCIADO A FARMACOS
- HIPERVITAMINOSIS A + D

3 REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

EDITORIAL

En estos días se va a comenzar a administrar la vacuna Meningitec[®], nueva vacuna conjugada frente al meningococo tipo C, que se ha incluido en el calendario vacunal de los niños nacidos a partir del 1 de agosto de 2000 y a la vez se realizará una campaña extraordinaria en todos los niños menores de 7 años (nacidos después del 1 de enero de 1994). La Dirección de Salud del Gobierno Vasco prevé vacunar a más de 125.000 niños los cuales dependiendo de la edad recibirán una, dos o tres dosis de la vacuna. El centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma, de común acuerdo con la Dirección de Salud, va a canalizar las notificaciones que se produzcan de "acontecimientos adversos siguientes a la vacunación" por lo que con estas líneas hacemos un llamamiento expreso a la necesidad de que se notifiquen mediante tarjeta amarilla. La experiencia existente hasta la actualidad proviene fundamentalmente del Reino Unido, donde se han administrado 15 millones de dosis y, a través del mismo esquema de notificación (tarjeta amarilla), se han recogido 7.742 notificaciones. Las

reacciones más comúnmente comunicadas fueron vértigo, cefalea, náuseas, vómitos y desmayos (reacciones que pueden ocurrir con cualquier inyección), así como, pirexia e inflamación en el lugar de la inyección (reacciones que pueden ocurrir con cualquier vacunación). Las comunicaciones suponen menos de 1 reacción por cada 10.000 dosis distribuidas, lo cual, de acuerdo con las definiciones de la OMS, sitúa a las reacciones en términos de muy **raras**. Sobre la base de los datos referidos, el Comité de Seguridad de Medicamentos británico ha considerado el balance beneficio riesgo abrumadoramente favorable a la vacunación.

En estas fechas además, se encuentra aún en ejecución, desde septiembre, la campaña anual de vacunación antigripal. Al igual que en años anteriores sugerimos la conveniencia de notificar cualquier sospecha de efecto adverso que tuviera una relación cronológica con la vacuna. Gracias a todos por la colaboración.

ROFECOXIB

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son uno de los grupos farmacológicos más prescritos y consumidos. Desde hace años la Industria Farmacéutica ha dedicado ingentes recursos para comercializar medicamentos que disminuyan el dolor y la inflamación, pero carentes de los efectos adversos gastrointestinales (p.ej. dispepsia, úlcus, hemorragia gastrointestinal, etc.) que son uno de los problemas que más a menudo provocan dichos analgésicos. La identificación hace unos años de una segunda isoforma para la ciclooxigenasa (los AINE actúan inhibiendo dicha enzima, que participa en la síntesis de prostaglandinas), ha permitido comprender parte de los efectos adversos de los AINE. La COX-1 es la ciclooxigenasa encontrada de forma permanente en la mayoría de las células y tejidos; se la reconoce como constitutiva o constitucional. La COX-2 o inducible, parece ser promovida de forma selectiva por citocinas proinflamatorias, generadas en el mismo lugar de la inflamación. Este descubrimiento condujo a formular la hipótesis de que la toxicidad típica de los AINE se debía a la inhibición de la COX-1. Por tanto, el desarrollo de fármacos que inhibieran de forma específica la COX-2, evitaría tal toxicidad manteniendo la actividad anti-inflamatoria. Dos medicamentos con estas características denominados rofecoxib y celecoxib, han sido autorizados en diversos países; en España se acaba de comercializar el segundo. Sin embargo, es necesario señalar que la inhibición selectiva de dichos isoenzimas por los "coxib" ha sido caracterizada mediante estudios "in vitro", ignorándose la trascendencia clínica precisa de la misma. En los ensayos clínicos previos a su comercialización los "coxib" parecen producir un menor porcentaje de efectos adversos gastrointestinales, sin embargo, una revisión de 8 ensayos clínicos ha calculado una incidencia acumulada anual del 1,3% para rofecoxib y 1,8% para otros AINE¹, referida a perforación, úlcera gastroduodenal y sangrado gastrointestinal.

Como se ha remarcado en anteriores Boletines, "sólo" se descubre realmente el potencial tóxico de un nuevo medicamento cuando es usado por millones de pacientes y enfermos, con unas características diferentes a los enfermos "probeta" de los ensayos clínicos.

Recientemente se ha tenido conocimiento en nuestro medio de los primeros casos de úlcus duodenal sangrante en pacientes que estaban tomando rofecoxib (Vioxx®). La reacción adversa es conocida, y aparece descrita en la información oficial sobre el medicamento (la "ficha técnica"). Sin embargo, en la promoción del producto se pone énfasis en la escasa incidencia de la misma. Por tanto, es necesario recalcar la cautela que deberán tener los prescriptores a la hora de indicar estos nuevos medicamentos, así como recordar la necesidad de comunicar las sospechas de reacción adversa de las que se tengan noticia con los mismos, necesidad que siempre resulta especialmente relevante para fármacos de reciente comercialización.

¹Langman MS y cols. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA 1999; 282:1929-1933.

ALARGAMIENTO DEL INTERVALO QT ASOCIADO A FARMACOS

En los últimos años, un buen número de las retiradas de medicamentos del mercado (sertindol, terfenadina, grepafloxacino, etc.), se han debido a su capacidad para provocar alargamiento del QT y producir taquiarritmia ventricular (torsade de pointes) y muerte súbita. En estas fechas las Agencias de Medicamentos de la Unión Europea, por el mismo motivo, han reevaluado la seguridad de cisaprida. Por tanto, es probablemente un buen momento para recordar la capacidad arritmogénica de un número relativamente importante de medicamentos, como algunos antimicrobianos y antidepresivos.

El complejo QRS es la representación en el E.K.G. de la despolarización del miocardio ventricular, siendo el complejo ST y la onda T la expresión de la repolarización miocárdica. El intervalo QT, por tanto, refleja el proceso dinámico que envuelve a los canales iónicos de las membranas miocárdicas. Está influenciado por la frecuencia cardíaca, factores autónomos, electrolitos (potasio, magnesio), el sexo y la edad. El alargamiento del QT puede ser de origen primario (familiar-congénito) o secundario (enfermedad, fármacos, tóxicos). El alargamiento está directamente relacionado con el riesgo de desarrollar episodios de taquiarritmias ventriculares.

El número de fármacos que poseen la capacidad, por su mecanismo farmacológico, de alterar la repolarización ventricular y de alargar el intervalo QT es amplia; entre ellos se pueden destacar algunos como: terfenadina, eritromicina y antiarrítmicos. Véase Tabla 1 para información más exhaustiva¹.

Ciertas condiciones fisiopatológicas pueden aumentar el riesgo de producir este efecto adverso grave: p.ej. cardiopatías, particularmente insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones metabólicas (hipopotasemia e hipomagnesemia), bradicardia y bloqueo sinusal².

La prevención de este grave efecto adverso es posible observando ciertas medidas:

- 1- uso de las dosis apropiadas (llevando a cabo la disminución de la dosis en pacientes con factores de riesgo).
- 2- corregir las alteraciones metabólicas.
- 3- no usar los fármacos de la Tabla 1 junto con medicamentos que disminuyan su metabolismo o su excreción; es decir, evitando las posibles interacciones farmacológicas, o el empleo concomitante de productos con igual capacidad arritmogénica.

Hasta la fecha el Programa de Notificación Espontánea no ha recogido mucha información en nuestro medio de esta clase de reacciones adversas. Cualquier efecto adverso (muerte súbita, arritmias, síncope, etc.) grave, de causa desconocida o asociada a la toma de fármacos, debería ser notificado cumplimentando una tarjeta amarilla, aunque no se pueda establecer de una manera clara la causalidad medicamentosa del evento.

¹Moss J.A.: The QT interval and torsade de pointes. Drug Safety 1999; 21:5-10.

²Yap Y.P. Camm J. Risk of torsade de pointes with non-cardiac drugs. Br Med J 2000; 320:1158-9.

Tabla 1: Fármacos que pueden alargar el QT y desencadenar taquicardia ventricular polimórfica. No se deberían utilizar conjuntamente.

ANTIARRITMICOS	Disopiramida, quinidina, procainamida, amiodarona, d-sotalol.
ANTIMICROBIANOS ANTIVIRALES ANTIMALARICOS	Amantadina, eritromicina, claritromicina, pentamidina, cotrimoxazol, quinina, esparfloxacino, grepafloxacino, halofantrina.
ANTIISTAMINICOS	Astemizol, fexofenadina ³ , terfenadina.
GASTROINTESTINAL	Cisaprida.
PSICOTROPICOS	Litio, tioridazina, antidepresivos tricíclicos, sertindol, haloperidol, pimozida.
OTROS	Bepridilo, levacetilmetanol.

³Pinto YM, Van Gelder IC, Heerings M, Crigns HJGM. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999;353:980.

Tabla 2: Algunos fármacos, inhibidores enzimáticos hepáticos, que pueden aumentar el riesgo de trastornos cardiacos, consumidos conjuntamente con los de la Tabla 1.

ANTIFUNGICOS	Ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol.
MACROLIDOS	Eritromicina, claritromicina, troleandomicina.
INHIBIDORES DE LA PROTEASA	Ritonavir, indinavir, saquinavir.
ANTIDEPRESIVOS	Nefazodona, fluvoxamina.

HIPERVITAMINOSIS A + D

Recientemente se ha tenido conocimiento en el Centro de un caso de grave intoxicación con vitamina A y vitamina D, contenidas en un preparado denominado Nature Most®. Se trata de una paciente de 32 años de edad, con un diagnóstico previo de glioma, que en el mes de abril de 2000 fue vista en las consultas de un hospital por artralgias. En la analítica destacaba la existencia de una elevación importante de la fosfatasa alcalina. Estos datos podrían introducir a sospechar una posible metastatización ósea, razón por la cual se le practicaron diversas radiografías y una gammagrafía, en las que se apreciaron imágenes de hiperostosis. La ausencia de datos de un tumor extracraneal (mamario,

pulmonar) que hubieran podido producir metástasis y lo extraordinario que resultaba una metastatización en un glioma, orientó el diagnóstico en otra dirección. Así, en un interrogatorio cuidadoso de la paciente se pudo determinar que, desde julio de 1999 estaba en tratamiento con un naturópata, tomando 150.000 UI/día de vitamina A y 6.000 UI/día de vitamina D como *antioxidante*; pudo también descubrirse que, desde noviembre, había comenzado con dolores óseos. En marzo de 2000, ante la exacerbación de los dolores óseos (interpretados de manera errónea) se le dobló la dosis, pasando a recibir 300.000 UI/día de vitamina A y 12.000 UI/día de vitamina D. En abril de 2000 el agravamiento de los dolores articulares llevó a la paciente a acudir nuevamente al hospital, donde tal y como se señalaba anteriormente, fue correctamente diagnosticada la intoxicación vitamínica.

La intoxicación crónica por vitamina A en adultos es rara y suele desarrollarse tras dosis superiores a 100.000 UI/día ingeridas durante meses. En niños los signos de toxicidad se pueden presentar en pocas semanas, con dosis de 20.000 a 60.000 UI/día. Las manifestaciones clínicas de la hipervitaminosis A consisten en alteraciones en el pelo, piel seca, labios agrietados. Posteriormente aparece cefalea intensa, pseudo tumor cerebral y debilidad generalizada, siendo frecuentes la hiperostosis cortical y la artralgia. El diagnóstico diferencial puede ser difícil de establecer ya que los síntomas son variados.

La hipervitaminosis D se ha observado en adultos que reciben 100.000 UI/día (superiores a las del caso que se comenta) durante meses, y el signo más característico en la hipercalcemia. Los primeros síntomas de la misma son náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia y afectación de la función renal.

Este caso, nuevamente supone una llamada de atención respecto a los peligros de seguir terapias alternativas o complementarias con productos supuestamente inocuos, sin el conocimiento del médico responsable de un paciente. Puede imaginarse fácilmente lo que hubiera supuesto para la paciente el ser etiquetada de metástasis ósea. Asimismo señala el grado de importancia que tiene la realización de una anamnesis farmacológica exhaustiva.

Nuevamente pedimos que se comuniquen los casos similares al referido de los que pudieran tener conocimiento los lectores del Boletín.

REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

Es necesario remarcar que el sistema de tarjeta amarilla solicita información sobre **sospechas** de reacciones adversas. Por ejemplo, para cumplimentar la tarjeta amarilla y ante una hepatotoxicidad, no es necesario realizar todas las pruebas diagnósticas posibles. Las reacciones de especial interés son las siguientes :

Las mortales, que amenazan la vida, las graves o que provocan ingreso hospitalario, aunque sean de sobra conocidas, por ello, las hemorragias gastrointestinales se deben notificar.

Todas las producidas por medicamentos de reciente introducción en el mercado, aunque estén descritas en el prospecto y de gran interés las que no aparecen.

Las que afecten a los ancianos, niños, embarazadas.

Las sospechas de cáncer, teratogenia, dependencia.

SI NO TIENE TARJETAS AMARILLAS A MANO PUEDE COMUNICAR SU SOSPECHA DE REACCION ADVERSA LLAMANDO AL TELEFONO **94 400 70 70**

ADEMAS, SOLICITE INFORMACION, HAGANOS SABER SU OPINION,
O RECLAMACION EN NUESTRA DIRECCION
EMAIL <gfarmaco@hgda.osakidetza.net>



GOBIERNO VASCO
DEPARTAMENTO DE SANIDAD



Osakidetza
Servicio vasco de salud

HOSPITAL DE GALDAKAO
Barrio Labeaga, s/n
Teléf: 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO



agencia española del
medicamento
Ministerio de Sanidad y Consumo

Sistema Español de Farmacovigilancia