

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 3, n.º 1 • gener - febrer 2005



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- V Jornades de Farmacovigilància: Hepatotoxicitat per fàrmacs
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris

V Jornades de Farmacovigilància: Hepatotoxicitat per fàrmacs ■

Els passats dies 12 i 13 de novembre es van celebrar a Barcelona les V Jornades de Farmacovigilància. En aquest número del butlletí es resumeixen les ponències presentades a la taula rodona sobre l'hepatotoxicitat induïda per medicaments.

El Dr. Alfonso Carvajal, de l'*Instituto de Farmacoepidemiología* de la Universitat de Valladolid, va encetar la taula amb la ponència sobre els **Medicaments retirats per hepatotoxicitat**. Quan es comercialitza un fàrmac, hi ha incerteses sobre el seu perfil de seguretat i, de vegades, apareixen reaccions que no s'havien sospitat prèviament. La retirada d'un medicament es pot considerar com un fracàs pel gran esforç econòmic i de recerca, però també com un triomf dels sistemes de farmacovigilància, perquè

la detecció de problemes greus de seguretat dels medicaments i la retirada subsegüent suposarien una garantia de salvaguarda de la salut pública. A la taula 1 es presenten alguns medicaments retirats del mercat a Espanya a causa de la seva hepatotoxicitat.

En el diagnòstic diferencial d'una lesió hepàtica sempre s'han de considerar els medicaments com a possibles agents causals i cal fer sempre una anamnesi acurada per tal d'identificar medicaments o altres substàncies, com herbes o els anomenats complements dietètics, com a possibles causes de la reacció.

A la segona ponència, es van presentar els resultats d'un **estudi cas població sobre hepatotoxicitat aguda greu**, a càrrec de la Dra. Lluïsa Ibáñez, de la Fundació Institut Català de Farmacologia. La incidència de la patologia hepàtica aguda d'etiologia no infecciosa, obstructiva o metabòlica s'ha estimat entre 22 i 658 casos per milió d'habitants i any. A fi d'obtenir dades sobre la seva incidència, mortalitat i letalitat al nostre medi, així com el risc associat a diferents medicaments, es va dissenyar un estudi cas-població a través d'una xarxa de 12 hospitals que cobrien una població de $2,7 \times 10^6$ habitants de 15 anys o més. Es van recollir els casos de lesió hepàtica aguda

Taula 1. Medicaments retirats del mercat a Espanya per hepatotoxicitat.

Medicament	Data de la retirada
Pirprofèn (antiinflamatori no esteroïdal)	1990
Cincofèn (analgèsic i antipirètic)	1992
Bendazac (antiinflamatori no esteroïdal)	1993
Droxicam (antiinflamatori no esteroïdal)	1994
Clormezanona (relaxant del múscul esquelètic)	1997
Ebrotidina (antihistamínic H ₂)	1998
Tolcapona (antiparkinsonià)	1998
Trovafloxacina (quinolona)	1999
Nimesulida (antiinflamatori no esteroïdal)	2002
Tetrabamat (deshabitució alcohòlica)	2002
Nefazodona (antidepressiu)	2003
Extret etanòlic sec de <i>Camellia sinensis</i> (aprimament)	2003
Benciodarona (uricosúric)	2004

entre 1993 i 1999, i es van incloure tots els pacients amb elevacions agudes de les alaninaaminotransferases (ALT) de 5 vegades com a mínim el límit superior del normal i/ o un augment de fosfatases alcalines de com a mínim 2 vegades el límit superior de la normalitat (sempre que la bilirubina fos de 3 mg/dl o superior i els marcadors vírics d'hepatitis fossin negatius). Es van excloure els pacients amb altres patologies que expliquessin la lesió hepàtica.

En el període d'estudi es van incloure 126 casos de lesió hepàtica aguda greu d'un total de 415 pacients identificats. La incidència de lesió hepàtica aguda greu a l'àrea d'estudi es va estimar en 7,15 per milió d'habitants de 15 anys o més i per any. Després d'un seguiment de 3 mesos, 16 pacients van morir i 5 van ser sotmesos a trasplantament. La letalitat als 3 mesos va ser del 12,7% i la mortalitat d'1,08 per milió de persones-any. El patró de la lesió va ser hepatocel·lular en 68 casos (54%), colestatsic en 35 (27,8%) i mixte en 23 (18,2%). La incidència augmenta amb l'edat i és màxima en els de més de 75 anys.

Les dades inicials d'estimació crua del risc indiquen que diversos fàrmacs, els quals s'han relacionat amb lesió

hepàtica en diverses publicacions (isoniazida, àcid clavulànic, eritromicina, droxicam, nimesulida, ebrotidina, ticlopidina, clorpromazina) presenten un risc elevat. Cal una segona anàlisi que tingui en compte altres variables, com les exposicions concomitants a fàrmacs d'hepatotoxicitat reconeguda, en les estimacions individuals del risc.

Finalment, el Dr. Miquel Bruguera, de l'Hospital Clínic de Barcelona, va tancar la taula amb la ponència **Hepatotoxicitat per fàrmacs en la pràctica diària**. Va destacar que les hepatopaties per fàrmacs són una fracció relativament important de les malalties hepàtiques (el 30% de les hepatitis greus), tot i que va assenyalar el baix índex de sospita que acostumen a tenir els clínics. Va insistir en la importància que els metges coneguin el possible risc d'hepatotoxicitat dels fàrmacs que utilitzen i que mantinguin un alt grau de sospita sobretot per als de recent comercialització, assenyalant la utilitat que en aquest sentit podrien tenir llistats elaborats per les societats científiques de medicaments hepatotòxics.

Trobareu més informació a <http://www.icf.uab.es/farmavigila/Tarjetag/jornades.htm>

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a l'adreça <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm>

■ Pergolida i risc de valvulopaties

El passat 10 de novembre, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va emetre una nota en la qual s'informava del risc de valvulopatia associat a l'ús de pergolida (Pharken®), un derivat ergòtic agonista dopaminèrgic indicat en el tractament de la malaltia de Parkinson.

El risc de reaccions fibròtiques en diverses localitzacions (retroperitoneal, pleural i pericàrdica) ja era conegut per a pergolida i també s'havia descrit la possibilitat de valvulopatia.

Dades recents suggereixen, però, que la freqüència d'aparició de valvulopaties és superior a l'esperada. S'han publicat dos estudis que indiquen que la prevalença de regurgitació valvular, diagnosticada per ecocardiograma, en pacients en tractament amb pergolida oscil·laria entre el 33% (Van Camp et al. Lancet 2004;363:1179-83) y el 50% (Baseman et al. Neurology 2004;63:301-4). Es desconeix quina proporció seria realment atribuïble a pergolida, atès que la prevalença basal d'aquests trastorns en població d'edat avançada també pot ser elevada. No obstant això, en el segon estudi la prevalença de regurgitació valvular atribuïble a pergolida estimada tenint en compte la prevalença basal proporcionada per l'estudi Framingham (Singh et al. Am J Cardiol 1999;83:897-902) va ser d'un 20%.

L'administració de dosis elevades i la durada prolongada del tractament podrien augmentar el risc de valvulopatia. La majoria dels casos van ser asimptomàtics, però alguns pacients van requerir recanvi valvular. Es desconeix si les alteracions són reversibles, tot i que s'han comunicat casos de pacients que van millorar en retirar-se el medicament.

Aquesta informació ha dut a què l'AEMPS modifiqui la fitxa tècnica de Pharken®, introduint-hi els següents canvis:

- Pergolida s'ha d'utilitzar només com a tractament de segona línia, en cas que el pacient no toleri o no respongui a agonistes dopaminèrgics no ergòtics.
- La dosi diària no serà mai superior a 5 mg.

- Està contraindicada en pacients amb evidència anatòmica de valvulopatia i en pacients amb antecedents de fibrosi de qualsevol localització.
- Abans de començar el tractament, s'ha de realitzar un ecocardiograma per tal de descartar una valvulopatia. Durant el tractament, s'han de realitzar ecocardiogrames periòdics (als 3-6 mesos de l'inici i posteriorment cada 6-12 mesos), suspent el fàrmac si es detecta una valvulopatia o apareix o empitjora una regurgitació valvular.
- El benefici del tractament continuat s'ha de valorar periòdicament, tenint en compte el risc d'aparició de valvulopatia i lesions fibròtiques.

En els pacients que actualment estan en tractament amb pergolida, es recomana realitzar un ecocardiograma per tal de descartar una lesió valvular, i valorar el benefici del medicament envers el potencial risc.

A Catalunya s'estima que el nombre de pacients tractats amb aquest medicament estaria entre 700 i 900. Fins ara, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya no s'ha rebut cap notificació de valvulopatia associada a l'ús de pergolida.

Trobareu més informació a

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_pergolida.htm

■ Retirada del mercat de la cisaprida

El passat 22 de novembre, l'AEMPS va anunciar la definitiva suspensió de la comercialització de cisaprida (Prepulsid®, Arcasin®).

El risc d'allargament de l'interval QT i d'arítmies ventriculars greus ja va motivar la restricció de les indicacions autoritzades per a aquest procinètic i la seva qualificació com a medicament de diagnòstic hospitalari l'any 2000. Posteriorment, al 2002, es va establir l'obligatorietat d'un registre i d'un seguiment exhaustiu de pacients en tractament amb aquest fàrmac. Ara, les dificultats per dur a terme aquest seguiment, afegides a la progressiva disminució de consum del medicament han dut als laboratoris que el comercialitzaven a demanar a l'AEMPS la seva retirada.

Trobareu més informació a

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_cisaprida.htm

Fe d'errates

A l'article "Què cal notificar" del número 4, volum 2, del Butlletí, a la taula "Fàrmacs comercialitzats a Espanya en els darrers dos anys" hi ha una errada. On diu "dienogest+estradiol (Climodien®, Mevaren®) – contraceptiu oral" hauria de dir "dienogest+estradiol (Climodien®, Mevaren®) – tractament hormonal substitutiu".

Director Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripcions: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003