

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 3, n.º 1 • enero - febrero 2005



Generalitat de Catalunya  
Departament de Sanitat  
i Seguretat Social

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- V Jornadas de Farmacovigilancia: Hepatotxicidad por fármacos
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

## V Jornadas de Farmacovigilancia: Hepatotxicidad por fármacos ■

Los pasados días 12 y 13 de noviembre se celebraron en Barcelona las V Jornadas de Farmacovigilancia. En este número del boletín se resumen las ponencias presentadas en la mesa redonda sobre la hepatotoxicidad inducida por medicamentos.

El Dr. Alfonso Carvajal, del Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid, empezó la mesa con la ponencia sobre los **Medicamentos retirados por hepatotoxicidad**. Cuando se comercializa un fármaco, hay incertidumbres sobre su perfil de seguridad y, a veces, aparecen reacciones que no se habían sospechado previamente. La retirada de un medicamento se puede considerar como un fracaso por el gran esfuerzo económico y de investigación, pero también como un triunfo de los sistemas de farmacovigilancia, porque la detección de problemas graves de seguridad de los medicamentos y la retirada subsiguiente supondrían una garantía de sal-

vaguarda de la salud pública. En la tabla 1 se presentan algunos medicamentos retirados del mercado en España a causa de su hepatotoxicidad.

En el diagnóstico diferencial de una lesión hepática siempre se deben considerar los medicamentos como posibles agentes causales y hay que hacer siempre una anamnesis cuidadosa con el fin de identificar medicamentos u otras sustancias, como hierbas o los denominados complementos dietéticos, como posibles causas de la reacción.

En la segunda ponencia, se presentaron los resultados de un **estudio caso población sobre hepatotoxicidad aguda grave**, a cargo de la Dra. Luisa Ibáñez, de la *Fundació Institut Català de Farmacologia*. La incidencia de la patología hepática aguda de etiología no infecciosa, obstructiva o metabólica se ha estimado entre 22 y 658 casos por millón de habitantes y año. Con el fin de obtener datos sobre su incidencia, mortalidad y letalidad en nuestro medio, así como el riesgo asociado a diferentes medicamentos, se diseñó un estudio caso-población a través de una red de 12 hospitales que cubrían una población de  $2,7 \times 10^6$  habitantes de 15 años o más. Se recogieron los casos de lesión hepática aguda entre 1993 y 1999, y se incluyeron todos los pacientes con elevaciones agudas de las alanina-aminotransferasas (ALT) de 5

**Tabla 1.** Medicamentos retirados del mercado en España por hepatotoxicidad.

| Medicamento  | Fecha de la retirada |
|--|----------------------|
| Pirprofeno (antiinflamatorio no esteroide)                           | 1990                 |
| Cincofeno (analgésico y antipirético)                                | 1992                 |
| Bendazaco (antiinflamatorio no esteroide)                            | 1993                 |
| Droxicam (antiinflamatorio no esteroide)                             | 1994                 |
| Clorvezanona (relaxante del músculo esquelético)                     | 1997                 |
| Ebrotidina (antihistamínico H <sub>2</sub> )                         | 1998                 |
| Tolcapona (antiparkinsoniano)  | 1998                 |
| Trovafloxacino (quinolona)   | 1999                 |
| Nimesulida (antiinflamatorio no esteroide)                           | 2002                 |
| Tetrabamato (deshabitación alcohólica)                               | 2002                 |
| Nefazodona (antidepresivo)   | 2003                 |
| Extracto etanólico seco de <i>Camellia sinensis</i> (adelgazamiento) | 2003                 |
| Benciodarona (uricosúrico)   | 2004                 |

veces como mínimo el límite superior de lo normal y/o un aumento de fosfatasas alcalinas de como mínimo 2 veces el límite superior de la normalidad (siempre que la bilirrubina fuese de 3 mg/dl o superior y los marcadores víricos de hepatitis fuesen negativos). Se excluyeron los pacientes con otras patologías que explicaran la lesión hepática.

En el período de estudio se incluyeron 126 casos de lesión hepática aguda grave de un total de 415 pacientes identificados. La incidencia de lesión hepática aguda grave en el área de estudio se estimó en 7,15 por millón de habitantes de 15 años o más y por año. Después de un seguimiento de 3 meses, 16 pacientes murieron y 5 fueron sometidos a trasplante. La letalidad a los 3 meses fue del 12,7% y la mortalidad de 1,08 por millón de personas-año. El patrón de la lesión fue hepatocelular en 68 casos (54%), colestásico en 35 (27,8%) y mixto en 23 (18,2%). La incidencia aumenta con la edad y es máxima en los mayores de 75 años.

Los datos iniciales de estimación cruda del riesgo indican que diversos fármacos, que se han relacionado con lesión hepática en diversas publicaciones (isoniacida,

ácido clavulánico, eritromicina, droxicam, nimesulida, ebrotidina, ticlopidina, clorpromacina), presentan un riesgo elevado. Se requiere un segundo análisis que tenga en cuenta otras variables, como las exposiciones concomitantes a fármacos de hepatotoxicidad reconocida, en las estimaciones individuales del riesgo.

Finalmente, el Dr. Miquel Bruguera, del Hospital Clínic de Barcelona, cerró la mesa con la ponencia **Hepatotoxicidad por fármacos en la práctica diaria**. Destacó que las hepatopatías por fármacos son una fracción relativamente importante de las enfermedades hepáticas (el 30% de las hepatitis graves), aunque señaló el bajo índice de sospecha que suelen tener los clínicos. Insistió en la importancia de que los médicos conozcan el posible riesgo de hepatotoxicidad de los fármacos que utilizan y que mantengan un alto grado de sospecha sobre todo para los de reciente comercialización, señalando la utilidad que en este sentido podrían tener listados elaborados por las sociedades científicas de medicamentos hepatotóxicos.

Encontrarán más información en <http://www.icf.uab.es/farmavigila/Tarjetag/jornades.htm>

# Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en la dirección <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html>

## ■ Pergolida y riesgo de valvulopatías

El pasado 10 de noviembre, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota en la que se informaba del riesgo de valvulopatía asociado al uso de pergolida (Pharken®), un derivado ergótico agonista dopaminérgico indicado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

El riesgo de reacciones fibróticas en diversas localizaciones (retroperitoneal, pleural y pericárdica) ya era conocido para pergolida y también se había descrito la posibilidad de valvulopatía.

Datos recientes sugieren, sin embargo, que la frecuencia de aparición de valvulopatías es superior a la esperada. Se han publicado dos estudios que indican que la prevalencia de regurgitación valvular, diagnosticada por ecocardiograma, en pacientes en tratamiento con pergolida oscilaría entre el 33% (Van Camp et al. Lancet 2004;363:1179-83) y el 50% (Baseman et al. Neurology 2004;63:301-4). Se desconoce qué proporción sería realmente atribuible a pergolida, dado que la prevalencia basal de estos trastornos en población de edad avanzada también puede ser elevada. Sin embargo, en el segundo estudio la prevalencia de regurgitación valvular atribuible a pergolida estimada teniendo en cuenta la prevalencia basal proporcionada por el estudio Framingham (Singh et al. Am J Cardiol 1999;83:897-902) fue de un 20%.

La administración de dosis elevadas y la duración prolongada del tratamiento podrían aumentar el riesgo de valvulopatía. La mayoría de los casos fueron asintomáticos, pero algunos pacientes requirieron recambio valvular. Se desconoce si las alteraciones son reversibles, aunque se han comunicado casos de pacientes que mejoraron al retirarse el medicamento.

Esta información ha llevado a que la AEMPS modifique la ficha técnica de Pharken®, con la introducción de los siguientes cambios:

- La pergolida sólo se debe utilizar como tratamiento de segunda línea, en caso de que el paciente no tolere o no responda a agonistas dopaminérgicos no ergóticos.

- La dosis diaria no será nunca superior a 5 mg.
- Está contraindicada en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía y en pacientes con antecedentes de fibrosis de cualquier localización.
- Antes de empezar el tratamiento, se debe realizar un ecocardiograma con el fin de descartar una valvulopatía. Durante el tratamiento, se deben realizar ecocardiogramas periódicos (a los 3-6 meses del inicio y posteriormente cada 6-12 meses), suspendiendo el fármaco si se detecta una valvulopatía o aparece o empeora una regurgitación valvular.
- El beneficio del tratamiento continuado se debe valorar periódicamente, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de valvulopatía y lesiones fibróticas.

En los pacientes que actualmente están en tratamiento con pergolida, se recomienda realizar un ecocardiograma con el fin de descartar una lesión valvular, y valorar el beneficio del medicamento frente al posible riesgo.

En Cataluña se estima que el número de pacientes tratados con este medicamento estaría entre 700 y 900. Hasta ahora, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña no se ha recibido ninguna notificación de valvulopatía asociada al uso de pergolida.

Encontrarán más información en [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_pergolida.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_pergolida.htm)

## ■ Retirada del Mercado de la cisaprida

El pasado 22 de noviembre, la AEMPS anunció la definitiva suspensión de la comercialización de cisaprida (Prepulsid®, Arcasin®).

El riesgo de alargamiento del intervalo QT y de arritmias ventriculares graves ya motivó la restricción de las indicaciones autorizadas para este procinético y su calificación como medicamento de diagnóstico hospitalario en el 2000. Posteriormente, en el 2002, se estableció la obligatoriedad de un registro y de un seguimiento exhaustivo de pacientes en tratamiento con este fármaco. Ahora, las dificultades para realizar este seguimiento, añadidas a la progresiva disminución de consumo del medicamento han llevado a los laboratorios que lo comercializaban a solicitar a la AEMPS su retirada.

Encontrarán más información en [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_cisaprida.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_cisaprida.htm)

### Fe de erratas

En el artículo “Qué se debe notificar” del número 4, volumen 2, del Boletín, en la tabla “Fármacos comercializados en España en los últimos dos años” hay un error. Donde dice “dienogest+estradiol (Climodien<sup>®</sup>, Mevaren<sup>®</sup>) – contraceptivo oral” debería decir “dienogest+estradiol (Climodien<sup>®</sup>, Mevaren<sup>®</sup>) – tratamiento hormonal sustitutivo”.

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

**Comité editorial** María Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M<sup>a</sup> José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripciones:** 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](http://www.icf.uab.es), o bien en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es)

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