Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 2, n.º 2 • marzo - abril 2004

Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Miopía y glaucoma por topiramato
- Nefrotoxicidad por cidofovir y tenofovir
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Miopía y glaucoma por topiramato

En un número anterior de este *Butlletí* en el que se revisaron los efectos adversos de los nuevos antiepilépticos, ya se informó sobre casos de miopía aguda y glaucoma asociados al uso de topiramato (Topamax®).[1] A raíz de aquella publicación, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido cuatro notificaciones de reacciones oculares graves asociadas al uso de este medicamento. Se trata de dos casos de glaucoma, uno de miopía y uno de disminución bilateral de la agudeza visual.

En septiembre de 2001, la FDA alertó sobre el riesgo de miopía aguda y de glaucoma asociados al uso de topiramato, y se incorporó esta información en la ficha técnica del producto; hasta entonces se habían recibido 23 notificaciones.[2,3] En España, la ficha técnica y prospecto actuales contienen información advirtiendo a los prescriptores y a los pacientes sobre estos riesgos.

Además del topiramato, otros derivados sulfamídicos como acetazolamida, hidroclorotiacida, clortalidona, sulfametoxazol y cotrimoxazol también han sido implicados en estos tipos de trastornos. Aunque el mecanismo de producción de estos efectos adversos no se conoce del todo, se ha sugerido que se podría tratar de una reacción de hipersensibilidad al componente sulfamídico.[4]

Los cambios que se producen en las estructuras anatómicas oculares cuando aparecen estos trastornos visuales se han podido documentar. Inicialmente, se observa una efusión coroidea supraciliar con edema y rotación anterolateral del cuerpo ciliar. Estos cambios conducen a un desplazamiento anterior del diafragma iris-cristalino y, como consecuencia, a una disminución de la profundidad de la cámara anterior y a un glaucoma de ángulo cerrado. Asimismo, estos cambios dan lugar a alteraciones en el índice de refracción del ojo y a miopía.[5-10]

Los síntomas suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento con topiramato en forma de disminución rápida de la agudeza visual y/o dolor ocular. En caso de que se presenten síntomas oculares, se recomienda retirar el topiramato y consultar a un oftalmólogo. La exploración oftalmológica revela miopía, disminución de la profundidad de la cámara anterior, y aumento de la presión ocular con o sin midriasis. La elevación mantenida de la presión intraocular puede dar lugar a una pérdida permanente de la agudeza visual. Sin embargo, con el tratamiento médico y la retirada del medicamento el cuadro revierte en horas o pocos días.[11] Dado que no hay un bloqueo pupilar, la iridectomía periférica y los mióticos tópicos no son útiles. [4]

El topiramato se autorizó en España en 1998 para el tratamiento combinado con otros anticomiciales del síndrome de Lennox-Gastaut, y la epilepsia parcial resistente y las crisis tonicoclónicas generalizadas resistentes en adultos y niños mayores de 2 años. En el 2002 se autori-

zó también para el tratamiento en monoterapia de la epilepsia de diagnóstico reciente en adultos y niños mayores de 11 años.

El consumo de topiramato en Cataluña ha ido creciendo durante los últimos años. De los datos de consumo se desprende que en 1998 había un centenar de pacientes tratados con este fármaco. En el 2003, la estimación de pacientes tratados se sitúa en más de 3.000.

Conclusión

La miopía aguda y el glaucoma de ángulo cerrado por topiramato son reacciones adversas poco frecuentes, pero potencialmente graves. Por este motivo, es preciso estar atento ante la posible aparición de estos efectos indeseados y se deben descartar en los pacientes que presenten síntomas oculares durante el tratamiento con este fármaco. La retirada del topiramato y la instauración del tratamiento adecuado puede evitar una pérdida permanente de la agudeza visual. Se recomienda respetar las indicaciones de uso autorizadas y notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1 Anónimo. Efectos adversos de los nuevos antiepilépticos. Butll Farmacovigilància Catalunya DSSS 2003; 4: 13-5.

2 US Food and Drug Administration. Important drug warning. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/topamax.htm

3 Anónimo. Miopía aguda y glaucoma por topiramato. Butll Groc 2002; 15: 12.

4 Tripathi RC, Tripathi BJ, Haggerty C. Drug-induced glaucoma. Mechanism and management. Drug Safety 2003; 26: 749-67.

5 Banta JT, Hoffman K, Budenz DL, Ceballos E, Greenfield DS. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. Am J Ophthalmol 2001; 132: 112-4.

6 Ikeda N, Ikeda T, Nagata M, Mimura O. Ciliochoroidal effusion syndrome induced by sulfa derivatives. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1775.

7 Sankar PS, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Uveal effusion and secondary angle-closure glaucoma associated with topiramate use. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1210-1.

8 Rhee DJ, Goldberg MJ, Parrish RK. Bilateral angle-closure glaucoma and ciliary body sweelling from topiramate. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1721-3.

9 Medeiros FA, Zhang XY, Bernd AS, Weinreb RN. Angle-closure glaucoma associated with ciliary body detachment in patients using topiramate. Arch Ophthalmol 2003; 121: 282-4.

10 Craig JE, Ong TJ, Louis DL, Wells JM. Mechanism of topiramate-induced acute-onset myopia and angle-closure glaucoma. Am J Ophthalmol 2004; 137: 193-5.

11 Thambi L, Kapcala LP, Chambers W, Nourjah P, Beltz J, Chen M, Lu S. Topiramate-associated secondary angle-closure glaucoma: a case series. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1106.

Nefrotoxicidad por cidofovir y tenofovir

La nefrotoxicidad por **cidofovir** (Vistide®) es una reacción adversa bien conocida, que se refleja en su indicación aprobada. Es un análogo de la citidina autorizado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA, pero sólo en aquellos que no presentan ninguna alteración renal.[1]

Puede producir toxicidad directa sobre el túbulo proximal, que es dependiente de la dosis y que se puede manifestar como un síndrome de Fanconi o una diabetes insípida nefrogénica, pero también como una necrosis tubular aguda. Sólo en algunos pacientes es parcialmente reversible. Se ha sugerido que el cidofovir interferiría el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana celular del epitelio tubular, produciendo una lesión directa que podría evolucionar hasta la necrosis de la célula epitelial.[2,3] La citotoxicidad sobre el epitelio tubular proximal está relacionada con el mecanismo por el cual se produce la eliminación renal de este medicamento. Las células del túbulo proximal expresan un transportador de aniones orgánicos (hOAT1) que se sitúa en la membrana basolateral y que interviene en la captación activa desde la circulación peritubular en el interior de la célula del cidofovir y de otros fármacos (como el tenofovir). Desde el interior celular, estos fármacos son excretados a la luz tubular a través de transportadores o de canales de la membrana apical.[2]

El **tenofovir** (Viread®) es un análogo nucleótido autorizado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes mayores de 18 años.[4] Se elimina por vía renal, por secreción glomerular y secreción tubular activa mediante el mismo transportador que el cidofovir, por lo que se ha propuesto que su nefrotoxicidad dependiente de la dosis tiene el mismo mecanismo de producción.[2,5] Sin embargo, su potencial nefrotóxico es inferior y se ha atribuido a que su acumulación en el interior de las células del epitelio tubular es menor.[5]

En los ensayos clínicos con **cidofovir**, la reacción adversa más frecuente fue la proteinuria (en un 80% de los pacientes). También son frecuentes el incremento de creatinina y la glucosuria.[1] Se han descrito casos de insuficiencia renal; algunos de ellos han evolucionado a la cronicidad requiriendo hemodiálisis[6] y también ha habido algunos con desenlace mortal.[1] En los ensayos clínicos con **tenofovir** ya se evidenció proteinuria, elevaciones de la creatinina e hipofosfatemia;[7] tras su comercialización se han empezado a describir casos de síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica e insuficiencia renal.[8,9]

Recomendaciones

El tratamiento con **cidofovir** no se debe iniciar en pacientes con creatinina superior a 1,5 mg/dl, depuración de creatinina ≤ 55 ml/minuto o proteinuria ≥ 100 mg/dl. Se deben determinar los valores de creatinina sérica y de proteinuria en muestras obtenidas 24 h antes de la administración de cada dosis de cidofovir. La administración debe ir precedida de un tratamiento con probenecid por vía oral (2 g 3 h antes) y de la infusión de un litro de suero fisiológico durante un período de una hora con el fin de incrementar el volumen intravascular; posteriormente hay que administrar 2 g más de probenecid (1 g a las 2 h, y 1 g a las 8 h de la infusión). El probenecid compite con el cidofovir por el hOAT1 y reduce su acumulación en el epitelio tubular. Los pacientes que puedan tolerar la carga adicional de líquidos pueden recibir un segundo litro de suero fisiológico durante un período de 1 a 3 h simultáneamente con la perfusión de cidofovir o empezando inmediatamente después de ésta.[1]

En los pacientes que deban recibir **tenofovir**, hay que ajustar los intervalos de dosis si la depuración de creatinina es < 50 ml/minuto. Hay que monitorizar la función renal y el fosfato sérico cada 4 semanas o más con frecuencia en pacientes con historia de disfunción renal, con insuficiencia renal o con factores de riesgo. Es preciso considerar la interrupción del tratamiento si se produce una disminución de la depuración de creatinina (< 50 ml/min) o del fosfato sérico (< 1 mg/dl).[4]

Tanto para el cidofovir como para el tenofovir está contraindicado el tratamiento concomitante con otros nefrotóxicos.[1,3,4] En caso de que el paciente esté recibiendo otros medicamentos con riesgo nefrotóxico (p. ej. aminoglucosídicos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina, vancomicina, etc.) éstos se deben suspender por lo menos 7 días antes de iniciar la terapia con cidofovir.[1] No se han evaluado los efectos de la readministración de cidofovir en pacientes que han presentado nefrotoxicidad con recuperación completa.[1]

Dado que el cidofovir y el tenofovir se eliminan por el mismo transportador renal, está contraindicada su administración conjunta. En caso de ser absolutamente necesaria, hay que vigilar la función renal cada semana.[4]

Conclusión

La potencial gravedad de la nefrotoxicidad inducida por el cidofovir o el tenofovir hace necesario seguir las recomendaciones de uso y todas aquellas precauciones que tienen como objetivo minimizar el riesgo de esta complicación. Además, hay que tener en cuenta que los pacientes susceptibles de recibir estos fármacos seguramente serán enfermos polimedicados y pueden estar recibiendo otros nefrotóxicos. Todas las sospechas de alteración de la función renal de origen farmacológico se deben notificar al Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Vistide. Resumen de las características del producto. http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Vistide/001297es4.pdf
2. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. Am J Med Sci 2003; 325: 349-62.
3. Kendle JB, Fan-Havard P. Cidofovir in the treatment of cytomegaloviral disease. Ann Pharmacother 1998; 32: 1181-92.
4. Viread. Resumen de las características del producto. http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/viread/351001es4.pdf
5. Grim SA, Romanelli F. Tenofovir disoproxil fumarate. Ann Pharmacother 2003; 37: 849-59.
6. Vandercam B, Moreau M, Goffin E, Marot JC, Cosyns JP, Jadoul M. Cidofovir-induced end-stage renal failure. Clin Infect Dis 1999; 29: 948-9.
7. Antoniou T, Park-Wyllie LY, Tseng AL. Tenofovir: a nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2003; 23: 29-43.
8. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougenot B, Girard PM et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. Am J Kidney Dis 2002; 40: 1331-3.
9. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D et al. Tenofovir-related nefrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis 2003; 36: 1070-3.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

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

Restricciones en el uso de la benzbromarona, y retirada de la benciodarona y de las combinaciones con benzbromarona

El 10 de febrero pasado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota en la que se informaba de la retirada del mercado de la benciodarona (Dilafurane®) y de las combinaciones a dosis fijas de benzbromarona y alopurinol (Acifugan®,

Facilit®), así como de las restricciones en el uso de la benzbromarona (Urinorm®).

La benzbromarona y la benciodarona son dos fármacos uricosúricos autorizados en España para el tratamiento de la hiperuricemia. En los últimos años se han notificado reacciones hepáticas graves asociadas al uso de **benzbromarona**, algunas con desenlace mortal, lo que motivó diversas modificaciones de la ficha técnica y del prospecto. A pesar de ello, han seguido apareciendo casos de hepatitis con desenlace mortal o que requirieron trasplante. Aunque la información sobre la **benciodarona** es más escasa (sólo está comercializada en España), dada la similitud estructural con la benzbromarona, no se puede descartar que también sea hepatotóxica. Estos riesgos han motivado que el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) de l'AEMPS haya reevaluado la relación beneficio-riesgo de estos productos.

A partir de las recomendaciones del CSM, la AEMPS ha decidido, en primer lugar, retirar la benciodarona y las combinaciones a dosis fijas de benzbromarona y alopurinol, porque su relación beneficio/riesgo se considera desfavorable.

Por otro lado, dado que no se dispone de otros fármacos uricosúricos en España, el CSM ha considerado que es preciso mantener comercializada la benzbromarona como monofármaco, pero sólo para los pacientes en los cuales es estrictamente necesario el tratamiento de la hiperuricemia y no responden o no toleran el alopurinol:

a) gota grave (poliarticular o tofácea),
b) insuficiencia renal con depuración de creatinina > 20 ml/min, y
c) trasplante renal.

Se recomienda una vigilancia estrecha de la función hepática durante el tratamiento, mediante determinaciones periódicas de transaminasas, y es preciso advertir al paciente que suspenda el medicamento y acuda a la consulta si aparece cualquier síntoma o signo de alteración hepática.

Encontraréis más información en
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_urinorm.htm

¿Os resulta de interés el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya?

Encontraréis una **encuesta** sobre el Butlletí en la dirección
http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/es/dir107/doc5239.html
Vuestras respuestas nos ayudarán a adecuar mejor su contenido a vuestras necesidades o intereses.

También podéis enviar vuestros comentarios, preguntas o sugerencias sobre temas relacionados con la farmacovigilancia en la dirección de correo electrónico
farmacovigilancia@gencat.net

Una selección de los comentarios recibidos se publicará periódicamente en una sección del Butlletí abierta a los lectores.

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

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Mª 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, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

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