

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 7, n.º 5 • octubre - diciembre 2009



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efectos adversos en población pediátrica
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Efectos adversos en población pediátrica ■

En la población pediátrica las reacciones adversas a medicamentos son una causa importante de morbi-mortalidad, y en ocasiones pueden ser graves. Diferentes estudios sugieren que las reacciones adversas a medicamentos ocurren entre el 2 y el 5% de los niños que reciben tratamiento farmacológico. Un 5% de los ingresos hospitalarios pediátricos se deben a reacciones adversas y un 10% de los niños hospitalizados presentan reacciones adversas relacionadas con los fármacos durante el ingreso.¹⁻³

Hay que tener en cuenta que el comportamiento farmacocinético de la mayoría de fármacos varía respecto del adulto, y que hay diferencias importantes entre el período perinatal, lactancia, infancia y adolescencia. Hay que destacar también la variabilidad farmacodinámica de esta etapa, que comprende un período de crecimiento y de maduración de órganos y sistemas que puede originar variaciones en la respuesta a los fármacos, que incluso pueden ser paradójicos. Como ejemplos conocidos tenemos la afectación del crecimiento asociado al uso de corticoides o la sedación por anfetaminas. Otro aspecto relevante es la falta de formas galénicas pediátricas

que hace necesaria la evaluación de nuevas fórmulas adaptadas (jarabes, sobres).⁴

Todas estas diferencias ponen de manifiesto que los estudios en adultos no permiten predecir la respuesta farmacológica en los niños y hacen necesaria la realización de estudios clínicos que definan la pauta posológica adecuada y las condiciones de seguridad en este grupo de población.

En la población pediátrica hay pocos estudios post-autorización que evalúen la seguridad de los medicamentos, y las restricciones éticas y administrativas hacen que los niños, en general, no sean incluidos en los ensayos clínicos. Todos estos factores hacen que el conocimiento del perfil de seguridad de los fármacos en pediatría sea muy limitado.

A menudo en niños la prescripción de un medicamento se basa en datos obtenidos en la población adulta y se utilizan medicamentos no autorizados o en condiciones de uso diferentes a las aprobadas en este grupo de población. En dos estudios publicados en niños menores de 16 años en los que se evaluaba la relación entre el uso de medicación en condiciones diferentes a las autorizadas y el riesgo de reacciones adversas, se vio que un 42% de los pacientes habían recibido tratamiento farmacológico en condiciones de uso diferentes a las aprobadas.^{5,6}

Ante la necesidad de conseguir el acceso de los niños a medicamentos eficaces y seguros, en enero de 2007 entró en vigor en la Unión Europea una nueva legislación (Reglamento (EC) 1902/2006 del Parlamento y del Consejo Europeo) dirigida a promover la investigación, el desarrollo y la autorización de medicamentos específicamente de uso pediátrico.⁷ En este Reglamento, destaca la creación de un Comité Pediátrico en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) que evalúa y aprueba los planes de investigación de los medicamentos en pediatría, y el reconocimiento de la importancia de la farmacovigilancia en la población infantil.⁸ En este sentido, la EMA ha publicado una guía sobre la conducta a seguir en la farmacovigilancia de los medicamentos utilizados en pediatría y, entre otras iniciativas, se recoge la importancia de estimular la participación de los pediatras en el Programa de Notificación Espontánea.⁹ También hay que mencionar un documento elaborado por la OMS en el que se hacen recomendaciones generales para un seguimiento eficaz de la seguridad de los medicamentos en la población pediátrica.¹⁰

Una revisión de la base de datos del Sistema de Farmacovigilancia de Suecia desde 1987 a 2001 incluyó 5.771 notificaciones de sospechas de reacciones adversas en niños entre 0 y 15 años de edad. Por grupos de edad, el 60,5% eran niños de 4 años o menores, y menos del 1% de las reacciones se produjeron en el período fetal o prenatal. En la distribución por sexos el 54,7% eran de sexo masculino. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las cutáneas (45%), los trastornos generales (20%), las psiquiátricas (8%), las neurológicas (6,5%) y las gastrointestinales (5%). La mayoría de pacientes (un 74,5%) se recuperaron sin secuelas. El 13% sufrió reacciones adversas graves y 8 casos fueron mortales.

De los 6.472 fármacos sospechosos incluidos en estas notificaciones los subgrupos terapéuticos más frecuentes fueron las vacunas (64%), antibióticos de uso sistémico (10%), antiasmáticos (5%) y antiepilépticos (3%). Los principios activos más frecuentemente implicados fueron las vacunas o las combinaciones de vacunas que incluían *Haemophilus influenza B* y difteria, tétanos y tos ferina.²

Desde 1983 hasta diciembre del 2008 se han recibido en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña 1.476 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas en menores de 18 años, de las que 271 (18,4%) han sido graves.¹¹

La mediana de edad de los pacientes fue de 7 años, y un 57% fueron de sexo masculino. Por grupos de edad, los niños entre 2 y 11 años fueron los más afectados por reacciones adversas graves (en un 44% de los casos), seguidos de los adolescentes entre 12 y 17 años (en un 33%) y los lactantes entre 28 días y 23 meses (en un 20%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron las neurológicas (74; 22%), las hematológicas (36; 10,7%) y las cutáneas (35; 10,4%).

De los 346 fármacos sospechosos incluidos en estas notificaciones, los subgrupos terapéuticos más frecuentes fueron las vacunas, los antibióticos de uso sistémico, los inmunosupresores y los antiepilépticos (véase tabla 1).

Conclusión

En la población pediátrica las reacciones adversas a medicamentos son una causa importante de patología, en ocasiones grave. En esta etapa en la que la

Tabla1. Fármacos sospechosos más frecuentes en las notificaciones

Subgrupo terapéutico	N (%)	Principio activo	N
Vacunas	56 (16,1%)	vacuna neumococo	12
		triple vírica	11
		vacuna DTP	8
Antibióticos sistémicos	45 (13%)	gentamicina	4
		meropenem	4
Inmunosupresores	38 (10,9%)	infiximab	12
		tacrolímús	7
Antiepilépticos	30 (8,6%)	valproato sódico	9
		oxcarbacepina	5
Psicolépticos	19 (5,4%)	risperidona	5
		aripiprazol	4
Antivíricos	17 (4,9%)	zidovudina	4
Psicoanalépticos	16 (4,6%)	metilfenidato	7
Antiinflamatorios	15 (4,3%)	ibuprofeno	9
		diclofenaco	2
Antineoplásicos	14 (4%)	dactinomicina	5
Analgésicos	12 (3,4%)	metamizol	5
		paracetamol	2

necesidad de evaluar la seguridad de los fármacos contrasta con la falta de estudios, la notificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos tiene un especial interés con el fin de conocer el perfil de seguridad de los fármacos en este grupo de población.

Bibliografía

1. Palop V, Martínez-Mir I. Reacciones adversas a medicamentos en pediatría. En: Libro de resúmenes: VI Jornadas de Farmacovigilancia. Madrid, 30-31 de marzo de 2006. Págs. 66-69.
2. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2005;14:493-499.
3. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
4. Peiré MA, Lucena MI, Ruiz-Extremera A, Jara P, Romero-González J, Andrade RJ. Toxicidad hepática por fármacos. Donde estamos y hacia dónde caminamos. *An Esp Pediatr* 2002;56:434-442.
5. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Pharmacol* 2002;54:665-670.
6. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2004;13:147-152.
7. Regulation (EC) Nfl. 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use.
8. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. London, European Medicines Agency, 2006. Doc. Ref. EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005 - rev.1 EMEA Consultado 3 de diciembre de 2009. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/23591005enfinal.pdf>
9. Commission guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies. Draft version, January 2007. Consultado 3 de diciembre de 2009. Disponible en http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/docs/draft_guideline_pip_2007-02.pdf
10. Promoting safety of Medicines for children. World Health Organization 2007. Consultado 3 de diciembre de 2009. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s14235e/s14235e.pdf>
11. Coimbra J, Garcia Doladé N, Cereza García G. Serious adverse drug reaction in paediatric patients identified through spontaneous reporting system. En: Libro de resúmenes. XXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Badajoz, 14-16 de octubre de 2009. Pág. 18.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir88/doc4892.html>

Etravirina: reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

En octubre pasado, la AEMPS informó del riesgo de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves asociado al uso de etravirina (Intelence®) y de la actualización de su ficha técnica.

La etravirina es un antirretroviral autorizado en Europa en agosto de 2008 e indicado para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros antirretrovirales. Recientemente se han notificado casos de hipersensibilidad graves, como síndrome de exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y casos de necrólisis epidérmica tóxica, algunos de ellos mortales. También se han observado algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de eritema multiforme.

Se recomienda advertir al paciente de este riesgo, interrumpir el tratamiento ante la sospecha de un exantema grave o de una reacción de hipersensibilidad i no reiniciarlo.

Encontrarán más información en:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NL_2009-11_intelence-etravirina.htm

Fibrosis sistémica nefrogénica y contrastes de gadolinio

En febrero de 2007, la AEMPS informó del riesgo de aparición de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) en relación con la administración de contrastes para resonancia magnética que contienen gadolinio, en pacientes con insuficiencia renal grave (véase Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2007; 5: 7-8).

Este riesgo de FSN motivó que la seguridad de estos contrastes haya sido sometida a una revisión continuada por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). El pasado mes de noviembre, la AEMPS informó sobre las conclusiones de la revisión realizada en Europa sobre la seguridad de estos contrastes y de las medidas adoptadas con el fin de minimizar el riesgo de FSN.

La FSN es una enfermedad progresiva rara y grave que aparece en pacientes con insuficiencia renal. Se caracteriza por la aparición de una fibrosis generalizada de la piel y el tejido conectivo que evoluciona hacia una afectación sistémica. No se conoce el mecanismo por el que algunos tipos de contrastes de gadolinio pueden favorecer más que otros la aparición de FSN, pero se ha sugerido que podría estar relacionado con ciertas propiedades fisicoquímicas que facilitarían la liberación de gadolinio. El depósito de gadolinio libre en los tejidos podría inducir fibrosis y el riesgo de FSN

se incrementaría en los pacientes con insuficiencia renal grave a causa del alargamiento del tiempo de eliminación de este metal.

Dado que el riesgo de desarrollar FSN depende del tipo de contraste de gadolinio utilizado, el CHMP de la EMA ha establecido tres categorías de riesgo (riesgo alto, riesgo medio y riesgo bajo) para los diferentes contrastes de gadolinio que determinan diferentes condiciones de uso en varios grupos de pacientes y que se incorporarán en sus fichas técnicas (véase el Cuadro).

El uso de los contrastes de gadolinio de alto riesgo se contraindica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), en trasplantados hepáticos y en pacientes pendientes de trasplante hepático, y en neonatos de menos de cuatro semanas. Para los contrastes de gadolinio de riesgo medio y de riesgo bajo, se incorporan en las fichas técnicas advertencias sobre su uso en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes que han recibido o esperan recibir un trasplante hepático.

Para todos los contrastes de gadolinio se recuerda la necesidad de evaluar la función renal antes de administrarlos, la utilización de la dosis mínima recomendada, y el especial riesgo de desarrollar FSN en los pacientes de edad avanzada por las características de su función renal. Asimismo, hay que esperar como mínimo una semana entre resonancias.

En cuanto a la lactancia materna, hay que suspenderla como mínimo las 24 horas posteriores a la administración de un contraste de alto riesgo, y valorar de forma individualizada esta decisión tras la administración de un contraste de riesgo medio o bajo.

Riesgo elevado: gadoversetamida (Optimark®), gadodiamida (Omniscan®), gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®, Magnograt®)

Riesgo medio: gadofosveset trisódico (Vasovist®), ácido gadoxético (Primovist®), gadobenato de dimeglumina (Multihance®)

Riesgo bajo: gadoterato de dimeglumina (Dotarem®), gadoteridol (Prohance®), gadobutrol (Gadograt®, Gadovist®)

Encontrarán más información en:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NL_2009-12_gadolinio.htm

Sibutramina y riesgo cardiovascular

En diciembre la AEMPS informó del inicio de la revisión del perfil de seguridad de la sibutramina (Reductil®) por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, a raíz del incremento del riesgo cardiovascular observado en el ensayo clínico SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome trial*). En este estudio se ha incluido unos 10.000 pacientes con obesidad o sobrepeso, y enfermedad cardiovascular y/o diabetes tipos 2 con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los pacientes han recibido aleatoriamente sibutramina a dosis de 10 mg al día o placebo durante un período de cinco años. De acuerdo con las condiciones de uso autorizadas actualmente, la sibutramina estaría contraindicada en la mayoría de los pacientes incluidos en el ensayo. Entre los resultados principales del estudio se observa que los pacientes que reciben sibutramina tienen un aumento de riesgo de morbilidad cardiovascular grave como el infarto de miocardio o el ictus. Se está valorando la implicación de estos datos en la práctica clínica habitual, y se espera que esta evaluación finalice a finales de enero.

En espera de las conclusiones de esta revisión, la AEMPS recomienda el uso de sibutramina sólo en las condiciones autorizadas, durante como máximo un año, y suspender el tratamiento si la respuesta es inadecuada a los 3 meses de haberlo iniciado. También recuerda que el uso de sibutramina está contraindicado en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica, arritmia o enfermedad vascular cerebral.

Encontrarán más información en:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NL_2009-13_sibutramina.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria García, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripciones: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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



www.gencat.cat/salut