Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 4, n.º 2 • marzo - abril 2006

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Espironolactona en la insuficiencia cardíaca: riesgo de hiperpotasemia
- Hepatitis por telitromicina
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Espironolactona en la insuficiencia cardíaca: riesgo de hiperpotasemia

En pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave tratados con IECA, la espironolactona (Aldactone A®, Espironolactona Alter®) a dosis bajas (25 mg al día) reduce la mortalidad y la frecuencia de ingresos por empeoramiento de la enfermedad, y mejora los síntomas. Éstos fueron los principales resultados del estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), un ensayo clínico de espironolactona (25 mg al día) comparativo con placebo en 1.663 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase funcional III o IV y fracción de eyección < 35% que ya recibían un IECA y un diurético de asa y, en muchos casos, también bloqueadores β-adrenérgicos y digoxina.[1]

El antagonismo de la aldosterona que ejerce la espironolactona puede producir depleción de volumen e hiperpotasemia, efectos que son dependientes de la dosis. En pacientes con función renal normal no es probable que la espironolactona produzca estos efectos adversos. De hecho, en el estudio RALES —en el que un criterio de exclusión fue creatinina plasmática > 2,5 mg/dl—, la incidencia de hiperpotasemia fue mínima (0,2% en el grupo tratado con espironolactona frente a 0,1% en el grupo placebo).[1] No obstante, en pacientes con supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona (como los tratados con IECA) o con insuficiencia renal es un riesgo a considerar.[2] Es importante tenerlo en cuenta porque muchos de estos enfermos estarán tratados con IECA y porque por lo menos una tercera parte de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen también insuficiencia renal.[3]

En un estudio canadiense se evaluó la evolución en la tasa de prescripciones de espironolactona y en la tasa de hospitalización por hiperpotasemia antes y después de la publicación del RALES en 1999. La tasa de prescripción de espironolactona en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y tratados con IECA aumentó desde 34/1.000 pacientes en 1994 hasta 149/1.000 pacientes en el 2001. En este estudio no se aportó información sobre

las dosis de espironolactona prescritas. Paralelamente, la tasa de hospitalización por hiperpotasemia se incrementó desde 2,4/1.000 pacientes en 1994 hasta 11/1.000 pacientes en el 2001, y la mortalidad asociada pasó de 0,3/1.000 a 2/1.000 pacientes.[4]

Estos datos pusieron de manifiesto las diferencias entre los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y los pacientes del "mundo real", reflejando los estrictos criterios de inclusión y exclusión de los pacientes del RALES y el riguroso seguimiento al que fueron sometidos.[5] De hecho, otro estudio en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con espironolactona halló una incidencia de hiperpotasemia de un 12%, superior a la que se había encontrado en el estudio RALES. Muchos de los pacientes que presentaron este efecto adverso o bien recibían IECA a dosis altas o suplementos de potasio, o bien tenían un grado de deterioro de la función renal que desaconsejaba el uso de espironolactona.[6]

Los resultados de otra cohorte de pacientes tratados con espironolactona sugieren que la edad avanzada y la función ventricular deprimida (con fracción de eyección < 20%) son factores de riesgo de deterioro de la función renal y de hiperpotasemia.[7]

Con el fin de prevenir la aparición de hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con espironolactona, hay que utilizar dosis bajas, y evitar los suplementos de potasio y la administración concomitante de otros diuréticos ahorradores de potasio. En pacientes de edad avanzada, con deterioro de la función renal o en los que reciben IECA se requiere la vigilancia frecuente de la función renal y de las concentraciones plasmáticas de potasio.[8]

En el Centro de Farmacovigilancia de Catalunya se han recibido 37 notificaciones espontáneas de hiperpotasemia asociada al uso de diversos fármacos. En 11 casos el fármaco sospechoso era espironolactona utilizada para el tratamiento de la cirrosis hepática (en 2 pacientes) o la insuficiencia cardíaca (en 9). Las dosis diarias de espironolactona en los 9 pacientes tratados por insuficiencia cardíaca fueron 25 mg en 3 casos (dos pacientes de 70 y 92 años recibían también enalapril; el tercero, de 73 años, tenía insuficiencia renal y también tomaba losartán), 50 mg en un caso (el paciente, de 79 años, tenía insuficiencia renal y también recibía lisinopril), y 100 mg en los 5 casos restantes (el paciente más joven tenía 56 años y tomaba tratamiento concomitante con losartán y suplementos de potasio, mientras que los otros cuatro enfermos tenían entre 80 y 92 años y uno de ellos también recibía enalapril).

Conclusión

La espironolactona a dosis bajas reduce la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave. Sin embargo, hay que tener en cuenta la posibilidad de hiperpotasemia grave y con el fin de prevenirla hay que respetar las dosis recomendadas, y evitar los suplementos de potasio y la administración concomitante de otros diuréticos ahorradores de potasio. En pacientes de edad avanzada, con deterioro de la función renal o en los que reciben IECA se requiere la vigilancia frecuente de la función renal y de las concentraciones plasmáticas de potasio. Si durante el seguimiento de estos pacientes aparecen alteraciones de estos tipos, hay que adecuar el tratamiento y notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
2. Rocha R, Willimas GH. Rationale for the use of aldosterone antagonists in congestive heart failure. Drugs 2002; 62: 723-31.
3. Shlipak M G. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. Ann Intern Med 2003; 138: 917-24.
4. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004; 351: 543-51.
5. McMurray JJV, O'Meara E. Treatment of heart failure with spironolactone. Trial and tribulations. N Eng J Med 2004; 351: 526-8.
6. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 211-4.
7. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. BMJ 2003; 327: 1141-2.
8. Anónimo. Spironolactone for heart failure. Med Lett Drugs Ther 1999; 41: 81-2.

Hepatitis por telitromicina

El pasado mes de enero en la versión online de la revista *Annals of Internal Medicine* se publicó una serie de tres casos de hepatotoxicidad grave asociada al uso de telitromicina (Ketek®).[1] Dos hombres de 46 y 26 años, y una mujer de 51 presentaron hepatitis aguda pocos días después de haber recibido telitromicina para el tratamiento de infecciones respiratorias de vías altas. Uno de los hombres se recuperó en pocas semanas, pero los otros dos pacientes evolucionaron a necrosis hepática masiva. A la mujer se le practicó un trasplante hepático ortotópico; el paciente de 26 años desarrolló una insuficiencia hepática aguda y murió en el plazo de 11 días.

Aunque la información es escasa, algunos datos sugieren que el mecanismo de producción podría ser de hipersensibilidad. De hecho, la anatomía patológica del tercer caso mostró necrosis hepática masiva con respuesta inflamatoria linfocítica. Por otra parte, el primer paciente había presentado una erupción cutánea transitoria durante los primeros días.[1]

La hepatotoxicidad por telitromicina ya se había identificado en los ensayos clínicos en fase III. Se observaron incrementos de enzimas hepáticas en 1-10/100 pacientes; menos frecuentes fueron la ictericia colestásica (en 0,1 a

1 de cada 1.000 pacientes) y la hepatitis (en menos de 1 cada 10.000 pacientes).[2]

A partir de los datos de consumo en Cataluña se puede estimar que durante el año 2004 recibieron tandas de 5 días de tratamiento con telitromicina 26.400 pacientes. En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña sólo se ha recibido una notificación de hepatitis asociada al uso de este medicamento.

La publicación de esta serie de casos de hepatotoxicidad grave motivó que la FDA elaborara una nota informativa en la que se recomendaba vigilar estrechamente a los pacientes tratados con este antibiótico por si aparecen signos o síntomas de trastornos hepáticos y, si se desarrollan, suspender el medicamento.[3] Por su parte, la EMEA hizo público un comunicado en el que se anunciaba que se habían revisado diversos casos de hepatotoxicidad grave asociada al uso de telitromicina y que se reforzará la advertencia sobre reacciones hepáticas que ya consta en la ficha técnica europea. Por otra parte, se recomendaba precaución en los pacientes con hepatopatías.[4]

Las indicaciones autorizadas de la telitromicina son el tratamiento en adultos de la neumonía extrahospitalaria leve o moderada, la sinusitis aguda y la reagudización de la bronquitis crónica, y el tratamiento en mayores de 12 años de la amigdalitis y la faringitis por estreptococos del grupo A cuando se necesita una alternativa a los betalactámicos.

Conclusión

La hepatotoxicidad es una reacción adversa conocida de la telitromicina. Sin embargo, recientemente se han descrito casos de extrema gravedad. A la vista de los riesgos asociados al uso de este antibiótico, es preciso recomendar que se evalúe la relación beneficio-riesgo a la hora de prescribirlo a un paciente concreto, dado que en la mayoría de ocasiones hay alternativas con mayor experiencia de uso y más seguras.

Ante la aparición de alteraciones hepáticas en un enfermo que recibe o ha recibido recientemente telitromicina, hay que pensar en la posible implicación de este antibiótico y notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia. Recuerden que sus notificaciones pueden contribuir a definir mejor las características clínicas de esta reacción adversa y pueden ayudar a la formulación de recomendaciones para su prevención o su manejo.

Bibliografía

1. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP, Banks PM. Severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. Ann Intern Med 2006; 144: 415-20.
2. Ketek. Ficha técnica. http://www.agemed.es/aplicaciones/home.htm
3. US Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory. Ketek (telithromycin) Tablets. 20 de gener de 2006. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/telithromycin.htm
4. European Medicines Agency. Press release. EMEA statement on the safety of Ketek (telithromycin). EMEA/29386/2006. 27 de gener de 2006. http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/2938606en.pdf

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en

http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html

Hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico

El pasado mes de marzo, la AEMPS hizo unas recomendaciones sobre el uso de la combinación amoxicilina-ácido clavulánico basadas en el análisis de los datos de consumo y del riesgo de hepatotoxicidad. Su uso está indicado para las infecciones causadas por bacterias resistentes a la amoxicilina debido a la producción de betalactamasas. La AEMPS estimó que el patrón epidemiológico de estas infecciones no justifica el consumo tan elevado de la combinación amoxicilina-clavulánico (más de 5,6 millones de tandas de tratamiento en adultos y 1,6 millones en niños en el 2004).

La incidencia estimada de hepatotoxicidad en adultos es de un caso por cada 10.000 tandas de tratamiento. En la población pediátrica podría ser inferior, pero no hay datos. El elevado uso que se hace de este antibiótico comporta que una reacción adversa de baja frecuencia se haya convertido para la AEMPS en un problema de salud pública.

En esta nota informativa, la AEMPS recordó que: (1) la resistencia adquirida por el neumococo o por el *S. pyogenes* no están mediadas por betalactamasas (por lo que el ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola); (2) las infecciones de vías respiratorias superiores son frecuentemente víricas; y (3) para los tratamientos empíricos de las infecciones según la localización y el patrón epidemiológico se recomienda consultar las guías clínicas de las sociedades científicas.

Encontrarán más información en

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/amoxiclavulanico.htm

Nefrotoxicidad por tenofovir

También durante el pasado mes de marzo, la AEMPS hizo pública una nota informativa sobre el riesgo de nefrotoxicidad (insuficiencia renal aguda, tubulopatías incluido el síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica) por tenofovir. Recordarán que este problema

de seguridad lo tratamos en un número anterior del *butlletí* (véase Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2004; 2: 6-7).

Las especialidades farmacéuticas comercializadas en España son Viread® (que contiene tenofovir solo) y Truvada® (combinación a dosis fijas con emtricitabina). En las fichas técnicas de estos productos ya se describen estas reacciones adversas y también se incluyen recomendaciones sobre el control de la función renal y sobre las pautas de administración en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, hay evidencias de que se están produciendo casos de afectación renal por tenofovir porque estas recomendaciones no siempre se tienen en cuenta.

Por este motivo, la AEMPS ha querido recordar que: (1) se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y seguir con un control cada 4 semanas durante el primer año y cada 3 meses después; la frecuencia debe ser superior en pacientes con insuficiencia renal; (2) si disminuyen el aclaramiento de creatinina a < 50 ml/min o el fosfato sérico a < 1,5 mg/dl, hay que ajustar el intervalo de dosificación y la evaluación de la función renal se debe repetir a la semana, incluyendo glucosa y potasio en plasma y glucosa en orina; (3) se debería considerar la suspensión del tratamiento si el aclaramiento de creatinina es < 50 ml/min o el fosfato sérico es < 1 mg/dl; y (4) hay que evitar el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos.

Encontrarán más información en

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/tenofovir2006.htm

© 2006. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

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

www.gencat.net/salut