

BOLETIN

Número veinte. Diciembre 2004. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 EDITORIAL

- RETIRADA DE ROFECOXIB.
- PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS.

2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ANTIPSICOTICOS ATIPICOS Y DIABETES
- OMEPRAZOL Y NEFRITIS INTERSTICIAL

3 REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

RETIRADA DE ROFECOXIB

La fulminante retirada del mercado del Vioxx® por motivos de seguridad, al confirmarse, mediante el ensayo clínico APROVe (evaluaba la eficacia de rofecoxib en la prevención de recurrencias de pólipos colorrectales en pacientes con historia de adenoma colorrectal), que tras tratamiento prolongado (más de 18 meses) aumenta el riesgo de infarto de miocardio e ictus, ha generado múltiples reacciones y comentarios. Entre las conclusiones que pueden extraerse, nuevamente se destaca la necesidad de actuar de forma

cautelosa ante la entrada en el mercado de nuevos medicamentos, incluso aunque éstos se acompañen de algún ensayo clínico importante y ofrezcan una aparente gran novedad terapéutica. Como sabemos, los medicamentos se autorizan con limitados datos de eficacia/seguridad que solamente el tiempo puede confirmar. Prescribir de forma generalizada un medicamento nuevo es una práctica de riesgo, lo prudente es hacerlo a pacientes individuales y en las indicaciones estrictas en que se ha aprobado su comercialización.

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Adalimumab (Humira®)
Celecoxib (Celebrex®)
Diacereina (Galaxdar®)
Etoricoxib (Arcoxia®)
Ezetimiba (Ezetrol®)
Fondaparinux (Arixtra®)
Insulina Glargina (Lantus®)
Levetiracetam (Keppra®)
Memantina (Ebixa®)

Norelgestromina (Evra®)
Parecoxib (Dynastat®)
Pimecrolimus (Elidel®)
Pioglitazona (Actos®)
Tadalafilo (Cialis®)
Valganciclovir (Valcyte®)
Vardenafilo (Levitra®)
Voriconazol (V fend®)
Ziprasidona (Zeldox®)

La utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas (*off label*) es una práctica probablemente frecuente cuyos riesgos no siempre percibe el médico. Se puede definir como la prescripción de un medicamento para una enfermedad, síntoma y/o subgrupo de edad que no figura expresamente incluido en la ficha técnica del producto en su apartado indicaciones. La ficha técnica es el documento oficial del medicamento destinado al profesional sanitario (el prospecto lo es para el paciente), en ambos casos sometido su texto a aprobación previa por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) que, de acuerdo con la Ley del Medicamento, artículo 19, contiene el resumen de las características del producto, "especialmente la que se refiere a indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y precauciones...". Como tal documento, puede tener valor de referencia ante los tribunales de justicia¹.

Desde el punto de vista de la responsabilidad profesional del médico, **la utilización de medicamentos en condiciones diferentes de las especificadas en su ficha técnica, constituye una actuación irregular**². En la literalidad de las leyes vigentes (RD 223/2004), **en los casos en que un médico considera adecuado utilizar un medicamento para indicaciones no autorizadas debería solicitar un uso compasivo**. Si bien esta denominación puede resultar chocante, es fiel reflejo de la situación, en beneficio del paciente se autoriza individualmente el uso de un medicamento para el que no hay suficiente información de eficacia y/o seguridad. El uso compasivo se regula en España actualmente a través del RD 223/2004 (BOE nº 33 de 7 de febrero de 2004), definiéndose en el artículo 28 como "*la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas*". Es decir, todo uso de un medicamento fuera de las indicaciones aprobadas en su ficha técnica en un paciente individual constituye un "uso compasivo".

Entre las muchas cuestiones que pueden suscitarse al respecto se pueden mencionar algunas. Primero ¿Cómo saber si el uso para el que se desea prescribir un medicamento está aprobado (incluido en las indi-

caciones) y cómo acceder a la ficha técnica del producto?. Existen dos vías, el laboratorio fabricante, que está obligado por la ley a facilitarla y la propia AEMPS. Actualmente lo más práctico es hacerlo vía Internet a la página web de la AEMPS³.

Segundo: ¿Cómo y dónde se pide la autorización para el uso compasivo? A través de los Servicios de Farmacia de los hospitales, que disponen de los formularios a rellenar, a los que debe añadirse el consentimiento informado del paciente o su representante legal (los padres en caso de minoría de edad), un informe clínico justificando la elección del tratamiento (acompañando referencia bibliográfica del mismo) y la autorización (firma) del director del hospital (en caso de instituciones cerradas), todo lo cual desde el Servicio de Farmacia se envía a la AEMPS.

En concreto y a modo de ejemplo, se desea tratar a un niño afecto de depresión mayor con un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, después de probar las terapias no-farmacológicas sin éxito. En España (al igual que por ejemplo el Reino Unido) no hay ninguno autorizado para uso en niños, pero tampoco están contraindicados expresamente, ni siquiera por la Nota informativa de la AEMPS de 29/06/04. Entonces, ¿qué puede hacer el médico?. Debiera solicitar uso compasivo para utilizar fluoxetina. ¿Por qué fluoxetina y no otro antidepresivo?. Porque es el que aporta más datos de seguridad en niños respecto al riesgo de suicidio, además de que en algunos países (EEUU) tiene dicha indicación aprobada, por tanto hay ensayos clínicos que avalan su eficacia. Esta respuesta coincide con la que da la Agencia Británica de Medicamentos⁴.

Finalmente, ¿puede el médico utilizar el medicamento sin solicitar el uso compasivo?. Evidentemente sí, pero debe tener claro que lo hace bajo su exclusiva responsabilidad individual, lo que quiere decir en los tiempos judiciales que corren, que ante una presunta demanda de responsabilidad civil o penal por parte de un paciente de un supuesto daño que achaque al medicamento, puede que ni la AEMPS, ni el laboratorio fabricante, ni la institución sanitaria en la que trabaje el profesional, entre otros, respalden al profesional.

1. Anónimo. Ficha técnica: ¿Qué es y qué implicaciones tiene?. *Infac* 2002; 10: 19-21.

2. Utilizació de medicaments en indicacions no autoritzades. *Butlletí d'informació terapèutica* 2004, 16:15-18. Accesible en www.gencat.net/sanitat (Salut-Farmacia-Medicaments)

3. Ficha técnica accesible en http://sinaem.agemed.es:83/presentación_principal.asp

4. <http://www.mhra.gov.uk/news/2003.htm#sri>

ANTIPSIKOTICOS ATIPICOS Y DIABETES

La sospecha de la asociación entre antipsicóticos atípicos y diabetes se inició con la publicación de casos aislados de hiperglucemia y de inicio o descompensación de diabetes, algunos de ellos graves como cetoacidosis diabética. Posteriormente, la vigilancia post-comercialización de estos fármacos y el análisis de bases de datos han sugerido también esta posible asociación entre antipsicóticos atípicos - diabetes y obesidad. Se trata de una relación de interés clínico ya que tanto la obesidad como la diabetes son factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

Por otra parte, algunos estudios sugieren que la prevalencia de diabetes y obesidad en los pacientes con esquizofrenia y alteraciones afectivas es aproximadamente de 1,5-2,0 veces mayor que en la población general¹. Las características de vida de estos pacientes, tales como una dieta desordenada, la inactividad física y una elevada tasa de tabaquismo puede contribuir a la aparición de estas alteraciones metabólicas. Por lo tanto, las enfermedades en las que habitualmente se usan los antipsicóticos atípicos parecen conllevar un mayor riesgo de obesidad y diabetes y si estos fármacos además parecen aumentar el riesgo de estas alteraciones metabólicas es un aspecto que debe tenerse en cuenta.

El mecanismo de producción de la diabetes asociada a antipsicóticos no se conoce, pero se han propuesto varios mecanismos: resistencia a la insulina por el aumento de peso que producen y una disminución de la secreción de la insulina por una inhibición directa sobre las células beta pancreáticas debido al efecto antagonista de estos fármacos sobre el receptor 5-HT_{1A}². El tratamiento con un antipsicótico atípico, particularmente en pacientes con esquizofrenia, puede llevar a un aumento de peso (especialmente, clozapina y olanzapina), el mecanismo no está claro, pero se ha ligado al antagonismo de muchos de estos fármacos sobre los receptores histamínicos y serotoninérgicos³, también puede ser debido a un aumento de la secreción de leptina, hormona que es producida principalmente por los adipocitos, esta hiperleptinemia puede dar lugar a un trastorno en la secreción de la insulina (parece ser que clozapina y olanzapina tienen mayor capacidad para aumentar

los niveles de leptina⁴). Este aumento de peso es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes, aunque se han descritos casos de diabetes tipo II en asociación con un antipsicótico atípico sin aumento de peso⁵; un estudio prospectivo de 82 pacientes tratados con clozapina encontró que el riesgo de desarrollar diabetes era independiente del aumento de peso⁶. Además, las alteraciones en el metabolismo lipídico (incremento de la LDL y de los triglicéridos y disminución de la HDL) también han sido descritas con este grupo de fármacos.

En el mes de febrero de 2004 se publicó un consenso sobre antipsicóticos, obesidad y diabetes, elaborado por las Asociaciones Americanas de Psiquiátrica, Diabetes, Endocrinología Clínica y de estudio de la Obesidad¹, en el que recomienda monitorizar a los pacientes que vayan a recibir tratamiento con antipsicóticos atípicos. Antes de iniciar el tratamiento se debería recoger los siguientes items: antecedentes familiares y personales de obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular, tomar el peso y calcular el índice de masa corporal, medir la circunferencia abdominal, tensión arterial y obtener una glucemia y un perfil lipídico en ayunas. Posteriormente se recomiendan nuevas monitorizaciones, a las 4, 8 y 12 semanas se recogerá de nuevo el peso. A los 3 meses de iniciarse el tratamiento se repetirá la toma de la tensión arterial y la determinación de la glucosa y lípidos. Anualmente se deben revisar los antecedentes familiares personales y familiares y la determinación de la glucosa. El panel de expertos también recomienda que, si se observa un aumento de peso 5% del valor basal o bien la aparición de diabetes, habría que considerar la posibilidad de sustituir el fármaco, disminuyendo de forma gradual la dosis a medida que se va introduciendo el nuevo fármaco.

Entre los antipsicóticos atípicos, la clozapina y olanzapina parecen tener un riesgo mayor de diabetes^{1,4}. El riesgo para risperidona y quetiapina es menor, algunos estudios muestran un aumento del riesgo de diabetes mientras que otros no. Para la ziprasidona y el aripiprazol (no comercializado en España), los datos epidemiológicos son limitados y no se dispone de datos suficientes para evaluar su posible asociación

1. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 596-601

2. Anónimo. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23(3): 9-12

3. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002 325:243-248

4. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*. 2004;64(7):701-23

5. Citrome L, Jaffe A. Relationship of atypical antipsychotics with development of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2003, 37: 1849-57

6. Proietto J. Diabetes and antipsychotic drugs. *Aust Prescr* 2004; 27:118-9

(Tabla 1). El riesgo de diabetes parece ser que es mayor con clozapina, olanzapina y antipsicóticos clásicos de potencia baja (clorpromazina, tioridazina, periciazina) que con risperidona o antipsicóticos clásicos de potencia alta (haloperidol, flupentixol, flufenazina, trifluoperazina, droperidol)⁶.

Tabla 1.
Antipsicóticos atípicos y alteraciones metabólicas
(Tomada de la referencia 1)

Fármaco	Aumento de peso	Riesgo de diabetes	Dislipidemia
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Aripiprazol*	+/-	-	-
Ziprasidona*	+/-	-	-

+ : efecto aumentado

- : no efecto

D: resultados discrepantes

*: Fármacos con datos insuficientes.

Una dificultad de los estudios en los que se compara la prevalencia y/o el riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes en pacientes tratados con diferentes antipsicóticos atípicos es que existen otros factores, además del tratamiento antipsicótico, que pueden contribuir o causar disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos y de este modo, aumentar el riesgo de diabetes. Estos factores (edad, historia familiar de diabetes, obesidad, tabaquismo, inactividad física, uso de fármacos diabetógenos) pueden ser factores de confusión cuando se compara el efecto

de los antipsicóticos atípicos en la homeostasis glucosa-insulina⁴.

Para otros autores el riesgo diferencial entre los antipsicóticos atípicos es difícil de determinar ya que los resultados evaluados son conflictivos y esta variabilidad se puede deber a las diferentes poblaciones estudiadas, a los diferentes diseños de los estudios, y a la posibilidad de parcialidad de publicación relacionada con la financiación de algunos estudios por parte de la industria farmacéutica⁵.

El Sistema Español de Farmacovigilancia (base de datos FEDRA) también ha recibido casos de diabetes asociada con los antipsicóticos atípicos (Tabla 2), 12 casos de diabetes y 4 de empeoramiento. Los casos de diabetes con olanzapina (4) y el caso de quetiapina requirieron suspender el antipsicótico e instaurar tratamiento antidiabético. De los 3 casos de risperidona, en dos de ellos se continuó con el antipsicótico junto con tratamiento antidiabético.

La elección de un antipsicótico para un determinado paciente debe basarse en valorar su relación beneficio-riesgo, teniendo en cuenta distintos aspectos: el tipo de trastorno psiquiátrico, los antecedentes del paciente sobre la respuesta y tolerancia a fármacos, grado de cumplimiento, la efectividad de cada fármaco, disponibilidad de formulaciones apropiadas de los fármacos, necesidad de monitorización especial, el coste y accesibilidad de cada medicamento¹. No obstante, el riesgo de obesidad, diabetes y dislipidemia es un factor importante a considerar cuando se inicie tratamiento con un antipsicótico atípico sobre todo en pacientes con factores de riesgo (obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, historia familiar de diabetes).

Tabla 2. Notificaciones en FEDRA

	Clozapina	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina
Aumento de peso	11	5	5	-
Diabetes	4	4	3	1
Diabetes empeoramiento	-	3	-	1
Hiperglucemia	6	1	3	2
Total Notificaciones	881	215	436	72

Finalmente, si alguno de los lectores tiene conocimiento de algún caso en relación con los problemas descritos, se ruega lo notifique a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

OMEPRAZOL Y NEFRITIS INTERSTICIAL

Descripción del caso: Se trata de una mujer de 75 años con antecedentes de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y osteoporosis. En tratamiento con hidroclorotiazida, simvastatina, calcio y vitamina D. En marzo 2004 se le realiza una histerectomía vaginal siendo dada de alta con omeprazol 20mg/24h como protector gástrico, la creatinina era de 0.9 mg/dl. Un mes después del alta aparece una erupción cutánea pruriginosa que se trata con ebastina, 4 días más tarde ingresa en el hospital por un cuadro de insuficiencia renal aguda (creatinina 5,4 mg/dl) y eosinofilia (eosinófilos 17%). En la ecografía ambos riñones tenían un tamaño, morfología y ecogenicidad normales, sin imágenes de masa ni dilatación de la vía excretora. Se realiza biopsia renal que revela una nefritis intersticial con importante infiltración del intersticio renal y notable presencia de eosinófilos, compatible con una etiología medicamentosa. Se retira el omeprazol, ya que la ausencia de otras posibles causas y la presencia de eosinofilia hizo pensar que sería de origen medicamentoso. La paciente fue dada de alta 9 días después, objetivándose una mejoría gradual de su función renal.

Discusión: La nefritis intersticial cursa con un cuadro clínico de fracaso renal agudo. Hay cuatro razones que sugieren la etiología inmune en este trastorno:

- a) ocurre sólo en un pequeño porcentaje de pacientes expuestos a un medicamento concreto,
- b) no existe una relación dosis dependiente;

- c) en ocasiones se asocia con manifestaciones extrarrenales de hipersensibilidad,
- d) usualmente recurre si se administra el mismo medicamento de nuevo. En este tipo de nefritis el fármaco se comporta como un antígeno que se puede unir a la membrana basal tubular actuando como un hapteno; también puede mimetizar antígenos presentes en dicha membrana, se puede depositar en el intersticio ó bien elicitar una respuesta de anticuerpos siendo los complejos inmunes los que se depositan en el intersticio, activando la cascada del complemento y otros mediadores inflamatorios¹.

Diversos medicamentos se han asociados con nefritis intersticial aguda. Para el omeprazol se han descrito varios casos que comparten con el que se presenta los siguientes rasgos: edad avanzada, intervalo de aparición entre uno y cuatro meses, manifestaciones extrarrenales de hipersensibilidad (erupción cutánea), recuperación de la insuficiencia renal aguda tras la supresión del fármaco. En la base de datos FEDRA, Sistema Español de Farmacovigilancia, hay 95 notificaciones de nefritis asociada a medicamentos, 4 de ellas con omeprazol.

En conclusión, los inhibidores de la bomba de protones son un grupo de medicamentos que hay que tener en cuenta como posibles causantes de una nefritis intersticial aguda.

REACCIONES TARDIAS A LA VACUNA BCG

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recibió en setiembre casos de reacciones adversas (adenopatías, absceso) tardías (4-5 meses) asociadas a la vacuna de la tuberculosis. Este tipo de reacciones, al parecer, no se veían hace tiempo, por lo que, con la colaboración de la Subdirección de Primaria de Osakidetza y a través de las Direcciones Médicas Comarcales, se envió una petición a los pediatras para que comunicaran si habían visto algún caso con dichas características.

La respuesta ha sido muy positiva y en cuanto dispongamos de una evaluación del asunto haremos llegar la información a todos los pediatras. Gracias.

REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

- Todas las reacciones a medicamentos introducidos recientemente en el mercado (hace menos de 5 años), especialmente los de la lista de la portada.
- Para todos los medicamentos:
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, y hospitalización o prolongación de ésta.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en la ficha técnica del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**.

Teléfono: 94 400 7070

Fax: 94 400 7103

E-mail: gafarmcv@hgda.osakidetza.net
gfarmaco@hgda.osakidetza.net

Está disponible la página web de la Unidad de Farmacovigilancia:
<http://www.euskadi.net/sanidad/farmacovigilancia>.

También accesible desde <http://www.osakidetza.net/cas/sitios.htm> pinchando sobre Unidad de Farmacovigilancia.