

BOLETIN

Número veintidós. Diciembre 2005. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 EDITORIAL

- FARMACOGENETICA: NUEVAS PERSPECTIVAS EN FARMACOVIGILANCIA

2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- HIPERSENSIBILIDAD POR ALOPURINOL
- BIFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS MAXILAR
- SILDENAFILO Y NEUROPATIA OPTICA ISQUEMICA ANTERIOR
- VACUNA DE LA VARICELA

3 VI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

4 REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

FARMACOGENETICA: NUEVAS PERSPECTIVAS EN FARMACOVIGILANCIA

Desde que a finales de los años 50 Vogel acuñase el término farmacogenética para designar aquella área del conocimiento que estudia la relación entre la respuesta a los fármacos y la variabilidad determinada genéticamente, el conocimiento de los factores que determinan las diferencias interindividuales tras la administración de un fármaco sigue creciendo continuamente.

En la actualidad la farmacogenética tiene dos grandes líneas de investigación. Por un lado, la identificación de genes específicos o productos genéticos asociados a diversas enfermedades que puedan ser dianas

farmacológicas de nuevos fármacos y por otro lado, la identificación de genes o variantes alélicas que puedan afectar a la respuesta de los fármacos ya disponibles¹.

Desde la perspectiva de la farmacovigilancia el interés reside en esta segunda línea de investigación, concretamente en la identificación de variantes genéticas asociadas a reacciones adversas a medicamentos, ya que se deduce que muchas de las reacciones adversas de las llamadas idiosincrásicas podrían explicarse por la variabilidad genética interindividual. El objetivo último de estos estudios

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

Adalimumab (Humira®)
Aripiprazol (Abilify®)
Esomeprazol (Nexium®)
Escitalopram (Esertia®, Ciprallex®)
Ezetimiba (Ezetrol®)
Levetiracetam (Keppra®)
Norelgestromina (Evra®)

Pamidronato (Aredia®)
Pimecrolimus (Elidel®)
Pioglitazona (Actos®)
Tacrolimus (Protopic®)
Vardenafilo (Levitra®)
Voriconazol (V fend®)
Zoledronato (Zometa®)

farmacogénéticos es que aquellas reacciones adversas que se consideran no prevenibles puedan dejar de serlo, al menos en parte, una vez que se pueda optimizar la farmacoterapia con la ayuda de la información genética. Hasta la fecha, la mayor parte de los estudios se refieren a polimorfismos de enzimas metabolizadoras de fármacos y más concretamente a polimorfismos de las enzimas de la familia del citocromo P450. Sin embargo, teóricamente, cualquier polimorfismo que afecte a un gen involucrado en cualquiera de las fases de la vida biológica del fármaco puede determinar diferencias en la respuesta clínica de un fármaco y, en consecuencia, también la aparición de una reacción adversa.

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco (Hospital de Galdakao, proyecto FIS PI02/1364; Hospital de Basurto, Departamento de Sanidad 200311092) se está llevando a cabo un estudio de casos y controles junto con otros cuatro centros de Galicia, Barcelona, Valladolid y Verona (Italia) con el objetivo de determinar la influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales (HGI)

asociadas a fármacos. Es sabido que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son importantes factores de riesgo en las HGI. El hecho de que se haya observado que la gastrolesividad de los AINE es muy dosis-dependiente, sugiere que el mecanismo por el cual algunas personas desarrollan HGI puede estar relacionado con polimorfismos de enzimas metabolizadoras, principalmente el CYP2C9². De forma análoga, la mayor incidencia de HGI en pacientes consumidores de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) podría explicarse mediante las variantes polimórficas del CYP2D6, responsable de la metabolización de la mayoría de los ISRS³. Este estudio permitirá conocer algunos de los polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta individual de HGI entre los consumidores de AINE e ISRS lo que podría tener importantes repercusiones tanto en la práctica clínica como en salud pública, entre las cuales una de las más factibles podría ser la determinación previa de los polimorfismos mencionados a los sujetos que vayan a consumir AINE o ISRS para disminuir la incidencia de reacciones adversas.

1.- Wolf CR, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. *BMJ* 2000; 320:987-90.

2.- Kirchheiner J, Brockmüller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 1-16.

3.- Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lukenheimer J, Lanczik M et al. CYP2D6 genotype: Impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants – A pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 386-93.

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

Hipersensibilidad por Alopurinol

Recientemente se ha publicado un caso de muerte asociada a un síndrome de hipersensibilidad a alopurinol¹, que ocurrió en uno de los hospitales de nuestra comunidad y que fue notificado a la Unidad de Farmacovigilancia en su momento. Es importante subrayar a este respecto que, como se ejemplifica en este caso, la notificación previa al Sistema de Farmacovigilancia, ni impide ni dificulta en absoluto, la publicación del caso en la literatura médica. Teniendo en cuenta la gravedad del síndrome, se estima un 25% su mortalidad, y la existencia de otros casos parecidos parece oportuno realizar algunos comentarios.

El síndrome de hipersensibilidad a fármacos cursa habitualmente con erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y manifestaciones sistémicas diversas. Se desconoce el mecanismo por el que se desarrolla la hipersensibilidad al alopurinol, aunque parece que además de factores inmunológicos, en muchos de los casos que se han descrito, y en este también, existe una asociación con la existencia de cierto grado de insuficiencia renal previa en el paciente que recibe el alopurinol y un olvido de la necesidad, indicada en la ficha técnica, de ajustar la dosis al estado de la función

renal. Además, en muchos casos su prescripción no estaría justificada, ya que si bien los ataques de gota cursan con hiperuricemia, la mayoría de los pacientes con hiperuricemia son asintomáticos, nunca desarrollan gota y, por tanto, no debieran recibir tratamiento preventivo con alopurinol de forma sistemática.

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca ha recibido en el período 1992-2004, 37 notificaciones de sospecha de reacción adversa a alopurinol, de ellas 5 casos tuvieron fatal desenlace (2 hepatitis, 1 anemia aplásica, 1 necrosis epidérmica y 1 síndrome de hipersensibilidad). Además, se han notificado otros cuadros graves, presumiblemente de hipersensibilidad, manifestados en forma diversa, dermatitis exfoliativa (3), síndrome de Stevens-Johnson (2), anemia aplásica (1), nefritis intersticial (1), pancitopenia (1), entre otros. De acuerdo con datos de consumo, recetas a cargo del Sistema Nacional de Salud, facilitados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, se ha estimado entre 5000 y 9300 los pacientes año que en el período concernido estaban en tratamiento con alopurinol en nuestra Comunidad Autónoma. Con una prevalencia de gota en la población

adulta del 0,5% y que solamente el 30% de los pacientes reciben tratamiento hipouricemiente de forma habitual, **más de la mitad de las indicaciones son por hiperuricemia asintomática.**

Como se ha indicado anteriormente, la ficha técnica de las especialidades de alopurinol indica la necesidad de reducir la dosis en caso de afectación renal, no obstante lo cual referido únicamente a los cinco casos de muerte, en tres la dosis era de 300 mg/día y la creatinina al ingreso de 2,1-7,3 mg/dl, lo que pone a las claras que no recibían previamente una dosis ajustada. Por tanto, en todos los pacientes que reciben alopurinol como medida preventiva se debería:

- 1.- Evaluar la necesidad del tratamiento.
- 2.- En caso de que deba continuar, pedir un análisis de creatinina plasmática, si no se dispone de la misma.
- 3.- Ajustar la dosis de alopurinol al grado de aclaramiento

1.- Gutierrez-Macias A, Lizarralde-Palacios E, Martinez-Odrizola P, Miguel-De la Villa F. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. BMJ 2005;331:623-4.

de creatinina, independientemente de si el paciente tiene o no algún grado de insuficiencia renal.

La fórmula más utilizada para calcular el aclaramiento es:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso ideal (en kg)}}{72 \times Cr \text{ (en mg/dl)}} \quad (\text{en mujeres} \times 0,85)$$

El ajuste de dosis recomendado, para una dosis de 300 mg/día, es²:

Aclaramiento de creatinina (ClCr ml/min)	% de dosis
>50	75%
10-50	50%
<10	25%

Finalmente, señalar la conveniencia de notificar los casos del tipo de los señalados que pudieran conocer los lectores.

2.- Hande KR, Noone RM, Stone WJ: Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal failure. Am J Med 1984; 76:47-56

BIFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS MAXILAR

Los bifosfonatos son análogos estructurales de los pirofosfatos inorgánicos que inhiben la resorción ósea y se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica o inducida por corticoides, enfermedad de Paget, metástasis óseas osteolíticas de tumores sólidos e hipercalcemia inducida por tumores. Tras su administración, son rápidamente aclarados de la circulación sanguínea y se acumulan en el interior de los osteoclastos durante periodos prolongados, bloqueando su acción.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen síntomas pseudogripales, molestias digestivas, anemia, disnea, edema, empeoramiento de la función renal y ulceración de la mucosa oral y esofágica.

Recientemente, se han notificado casos de osteonecrosis maxilar avascular en pacientes tratados con bifosfonatos¹⁻⁴. En la mayoría de los casos, los pacientes habían recibido pamidronato o zoledronato por vía intravenosa para el tratamiento de metástasis óseas o hipercalcemia maligna, aunque un pequeño porcentaje recibió bifosfonatos orales para otras indicaciones^{1,3,4}. En los pacientes con cáncer se descartó la posibilidad de que la lesión maxilar fuera una metástasis, así como la presencia de otros factores de riesgo como radioterapia de cabeza y cuello¹. Entre el 70 y el 86% de los casos fueron precedidos de una extracción dental u otra intervención odontológica asociada a infección o inflamación^{2,4}. Al parecer, el efecto antiangiogénico e inhibidor de la resorción ósea de los bifosfonatos provocaría una disminución de la vascularización de

la zona y una incapacidad de remodelación del hueso en respuesta a estas agresiones, lo que acabaría derivando en osteonecrosis avascular¹⁻³. No obstante, algunos autores postulan que es la osteonecrosis la que favorece la infección o inflamación, es decir, que la extracción dental revela la existencia de osteonecrosis pero no es la causa directa de la misma³.

La afectación de los maxilares, principalmente de la mandíbula, y no de otros huesos, parece estar relacionada con la función de los mismos y con la estructura de la zona. Los maxilares están constantemente sometidos a impacto, lo que requiere un continuo remodelado del hueso^{1,3}. Además, están expuestos a la flora de la cavidad bucal, lo que favorece la infección^{1,3}, y las arterias de la zona son principalmente arterias terminales². La muerte de células óseas debido al tratamiento citotóxico que reciben muchos de los pacientes afectados puede ser un factor contribuyente¹.

La duración media del tratamiento con bifosfonatos antes de la aparición de la osteonecrosis es de 25-35 meses^{1,3}. En algunos estudios se ha observado un aumento de la incidencia de osteonecrosis maxilar tras la aparición en el mercado del zoledronato⁶. Asimismo, parece que la instauración de la osteonecrosis es más temprana con zoledronato que con pamidronato (18 meses frente a 39 meses)⁵. El hecho de que la mayoría de los casos se asocien a estos dos últimos fármacos parece relacionarse con las altas dosis utilizadas y con su mayor potencia¹.

La suspensión del bifosfonato o reducción de la dosis una vez instaurada la osteonecrosis no suele mejorar la evolución, ya que estos fármacos permanecen en el hueso durante largos periodos^{1,3}. La semivida ósea del alendronato, por ejemplo, oscila entre uno y diez años³.

En numerosos casos, es necesario realizar algún tipo de cirugía en la lesión. Los antibióticos sistémicos son útiles para controlar la infección asociada, aunque la respuesta suele ser mala debido a la falta de vascularización¹.

Debido a la dificultad en el tratamiento, las recomendaciones son fundamentalmente de carácter preventivo. La Agencia Española del Medicamento en su nota informativa de 8 de noviembre de 2005 recomienda realizar una revisión dental antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa y evitar intervenciones odontológicas invasivas durante el tratamiento, interrumpiéndolo si éstas fueran

imprescindibles y según la situación clínica del paciente⁶. Las fichas técnicas de las especialidades Zometa® (zoledronato) y Aredia® (pamidronato) también han sido modificadas.

Se han puesto en marcha una serie de estudios para estimar la incidencia de osteonecrosis maxilar y la posible implicación de otros factores de riesgo, como los tratamientos adyuvantes (antineoplásicos, corticoesteroides, radioterapia) o la patología de base del paciente.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) se recogen 17 notificaciones de osteonecrosis maxilar en relación con bifosfonatos, todas ellas para zoledronato (Zometa®).

Finalmente, señalar la conveniencia de notificar los casos del tipo de los señalados que pudieran conocer los lectores.

1.- Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer* 2005; 104 (1): 83-93.

2.- Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.

3.- Najm SA, Lysitsa S, Carrel JP, Lesclous P, Lombardi T, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *Presse Med* 2005; 34: 1073-7.

4.- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 (5): 527-34.

5.- Durie B, Katz M, Crowley J, Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353 (1): 99-102.

6.- Agencia Española del Medicamento 2005/17 8 de noviembre de 2005 Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar. http://agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_bifosfonatos.htm.

SILDENAFILO Y NEUROPATIA OPTICA ISQUEMICA ANTERIOR

El sildenafil es uno de los medicamentos más usados en todo el mundo, indicado principalmente en el tratamiento de la disfunción eréctil en el hombre. Las reacciones adversas más frecuentes son: cefalea, vasodilatación, dispepsia, mareo y alteraciones de la visión. En relación con los efectos adversos oculares descritos¹ se incluyen: visión alterada (aumento de la percepción de la luz, visión borrosa), cromatopsia (leve y transitoria, predominantemente percepción anormal de los colores). En el seguimiento post-comercialización también se han notificado dolor ocular, enrojecimiento ocular/derrame ocular.

Recientemente, la agencia estadounidense (FDA) ha tenido conocimiento de un pequeño número de pacientes en los que se ha asociado el sildenafil con una pérdida de visión súbita atribuida a una neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica (NAION, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy). Además, se ha publicado una serie de casos². Todo lo anterior llevó a la FDA a emitir una nota informativa³ el 8 de julio de 2005 alertando de este posible riesgo. La pérdida de visión, generalmente, se producía en las primeras 24h después de la toma de sildenafil; en algunos casos la pérdida era progresiva de días a semanas. Algunos

de los pacientes habían utilizado el sildenafil de modo intermitente durante meses o años antes de desarrollar la pérdida de visión, en otros ésta se producía después de recibir la primera o pocas dosis del sildenafil. La pérdida de la visión era parcial pero permanente, lo que es un desenlace común en la neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica⁴.

También se han publicado casos de NAION en hombres recibiendo tadalafilo^{5,6}. En un caso, el paciente desarrolló pérdida de visión transitoria después de recibir 4 dosis de tadalafilo, haciéndose permanente después de la quinta dosis⁷.

La neuropatía óptica isquémica anterior obedece a la perfusión inadecuada a través de las arterias ciliares posteriores que irrigan el disco óptico llevando a una isquemia y microinfartos del nervio óptico. Se caracteriza por una pérdida brusca, indolora y monocular de la visión, aunque algunos pacientes refieren que la visión se les había nublado de forma premonitoria en ocasiones anteriores. Ocurre principalmente en pacientes mayores de 50 años con algún factor de riesgo de arteriosclerosis como hipertensión, diabetes e hiperlipidemia, enfermedad cardíaca y pacientes con algún problema en la visión³.

El posible mecanismo por el que estos fármacos pueden causar NAION es por un bloqueo del flujo sanguíneo en el nervio óptico. Estos fármacos son inhibidores de la fosfodiesterasa 5 e incrementan las concentraciones locales de óxido nítrico, un potente vasodilatador que podría teóricamente interrumpir la autorregulación de la microvasculatura en el ojo⁴.

Muchos de los pacientes que recibían sildenafil y que desarrollaron NAION presentaban algunos de los factores de riesgo señalados, por lo que es difícil

determinar si estos fármacos son los responsables, o si el problema está relacionado con los factores de riesgo (hipertensión, diabetes) que presentaban los pacientes, o bien una combinación de ambos.

Los profesionales sanitarios deben preguntar a los pacientes en tratamiento con estos fármacos si alguna vez han tenido una pérdida intensa de visión, lo que puede significar un episodio previo de NAION, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar un nuevo episodio.

1.- Ficha técnica de Viagra® accesible en <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>

2.- Pomeranz HD, Bhavsar AR. Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (viagra): a report of seven new cases. J Neuroophthalmol 2005;25:9-13.

3.- FDA Updates Labeling for Viagra, Cialis and Levitra for Rare Post-Marketing Reports of Eye Problems. FDA Statement, July 8 2005. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01201.html>

4.- Anónimo. Viagra and loss of vision. Med Lett Drugs Ther 2005;47:49.

5.- Peter NM, Singh MV, Fox PD. Tadalafil-associated anterior ischaemic optic neuropathy. Eye 2005;19:715-7.

6.- Escaravage GK Jr, Wright JD Jr, Givre SJ. Tadalafil associated with anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 2005;123:399-400.

7.- Bollinger K, Lee MS. Recurrent visual field defect and ischemic optic neuropathy associated with tadalafil rechallenge. Arch Ophthalmol 2005;123(3):400-1

VACUNA DE LA VARICELA

En octubre de 2005 se ha introducido en el calendario vacunal infantil de la Comunidad Autónoma la vacuna de la varicela (VARIVAX®). Por este motivo, a través de la Subdirección de Asistencia Primaria se envió una carta a los pediatras solicitando la notificación de sospechas de reacciones adversas a la vacuna. Hasta el momento se han recibido dos notificaciones que incluyen erupción vesicular, erupción papular y fiebre.

De acuerdo con la ficha técnica de Varivax®, accesible en (<http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>)

las reacciones esperables para la vacuna son: fiebre (15%), reacciones en el punto de inyección (dolor, hinchazón, eritema, induración) que han aparecido con una frecuencia del 20%, y con menor frecuencia erupciones de tipo varicelosa (3%). También se han notificado como frecuentes (>1%) irritabilidad e infecciones del tracto respiratorio superior,

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a esta vacuna.

VI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema Español de Farmacovigilancia va a celebrar en **Madrid** los días **30 y 31 de marzo de 2006 las VI Jornadas de Farmacovigilancia** con el lema "Hacia la prevención del riesgo". Se anima a todos los profesionales sanitarios interesados a participar

activamente, incluyendo la presentación de comunicaciones libres a las mesas redondas (presentaciones orales) o la presentación en forma de póster sobre temas relacionados con la farmacovigilancia.

Secretaría Técnica y Científica:

Viajes El Corte Inglés

Dpto. Congresos

C/ Princesa, 47-4ª planta

28008 Madrid

Tfno: 91 204 26 00 – Fax 91 559 74 11

Email: dccimad6@viajeseci.es

Más información en: www.jfv2006.com

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

E-mail: gfarmaco@hgda.osakidetza.net

Está disponible la página web de la Unidad de Farmacovigilancia:

<http://www.osanet.euskadi.net/r85-2964/es/>

pinchando sobre [Farmacovigilancia](#).