

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número veintitrés. Diciembre 2006. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

- 1 **E**ditorial
1.1 Mal uso de medicamentos y reacciones adversas
- 2 **A**rtículos
2.1 Parkinsonismo asociado a trimetazidina (Idaptan®)
2.2 Nerviosismo asociado a anticonceptivos orales. A propósito de un caso
- 3 **VII J**ornadas de **F**armacovigilancia
- 4 **A**gencia **E**spañola del **M**edicamento
4.1 Uso de la asociación amoxicilina-clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad

EDITORIAL

Mal uso de medicamentos y reacciones adversas

Es sabido que todos los medicamentos pueden dar lugar, en ocasiones, a la aparición de reacciones adversas; esto se asume al comenzar cualquier tratamiento en la creencia de que el beneficio que se espera compensa los eventuales riesgos. Sin embargo, la nota de la Agencia Española de Medicamentos que se recoge en este boletín pone de manifiesto de forma muy clara como el posible mal uso de un medicamento acarrea un riesgo innecesario. Mediante esta nota se han dado a conocer de nuevo estimaciones más precisas del riesgo de hepatotoxicidad inducida por la asociación amoxicilina y ácido clavulánico; se recoge también el elevado consumo de esta asociación en España, más de 7,2

millones de cursos de tratamiento en el año 2004 a cargo del Sistema Nacional de Salud, lo que representa el 34% del consumo del total de todos los antibióticos. Pero lo que llama la atención sin duda, y es motivo de este comentario, es lo que se señala en la nota informativa en relación con la utilización de la asociación amoxicilina y ácido clavulánico: "según los expertos consultados, el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado". Parece pues razonable pensar que una utilización limitada a las infecciones habitualmente sensibles a la amoxicilina que pueden adquirir resistencia a la misma a través de la producción de beta lactamasas, disminuiría sin duda el muy elevado número de casos de hepatotoxicidad producido por esa sustancia que se da en nuestro país.

Parkinsonismo asociado a trimetazidina (Idaptan[®])

La trimetazidina es un fármaco del que se dice que “muestra un efecto protector sobre la estructura y funciones celulares de diversos tejidos u órganos, incluyendo el miocardio, frente a los efectos de la hipoxia, la isquemia o las perturbaciones metabólicas que deriven de ellas”. Las indicaciones terapéuticas aprobadas en España actualmente son el tratamiento profiláctico de las crisis de angina de pecho y el tratamiento sintomático adyuvante del vértigo y del *tinnitus*. Se administra por vía oral en dosis de 60 mg al día.

Las reacciones adversas recogidas en la ficha técnica son las que afectan al tracto gastrointestinal (dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos), así como las cutáneas (erupción, prurito y urticaria) y la astenia. También se recogen como menos frecuentes la hipotensión ortostática y la rubefacción. En relación con los trastornos del sistema nervioso, hasta el año 2005 sólo figuraban, como reacciones adversas frecuentes, los mareos y las cefaleas.

En el año 2004, a raíz de la notificación de una serie de 8 casos al Centro Regional de Farmacovigilancia del País Vasco, éste Centro llevó a cabo una revisión de las notificaciones de alteraciones extrapiramidales asociadas a trimetazidina recogidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV); el Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León había recibido en ese momento 2 casos de parkinsonismo por trimetazidina.

La trimetazidina posee en su estructura química un anillo piperazínico. Esta estructura piperazínica se encuentra también en compuestos como la flunarizina, la cinarizina o algunos neurolépticos de los que es bien conocida su actividad antidopaminérgica y sus efectos extrapiramidales. Pese a que no se conocía hasta la fecha la actividad antidopaminérgica de la trimetazidina, su relación estructural con otros compuestos de ese tipo podría hacer pensar en efectos similares.

Con esta información, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) decidió que se debía modificar la ficha técnica de trimetazidina, restringiendo el número de indicaciones terapéuticas (se eliminaron las indicaciones oftalmoló-

Reacciones extrapiramidales asociadas a trimetazidina (FEDRA)

Sexo/Edad	Latencia (meses)	Otros fármacos	Indicación
Parkinsonismo			
M / 72	10	ticlopidina, nisoldipino, ranitidina, levodopa/carbidopa	Ménière
F / 76	10	clorazepato, amlodipino, betahistina, lisinopril/HCTZ, AAS	hipoacusia
F / 74	12	verapamilo, clorazepato, HCTZ	
M / 77	6	amlodipino, alprazolam, mianserina, acenocumarol	ictus
F / 90	6	amilorida/HCTZ, carbimazol, lorazepam, propranolol, hepatocyn	
F / 94	120	bromazepam, latanaprost, ticlopidina, complejo vitamínico B	isquemia cerebral
F / 76	120	lorazepam	vértigo
F / 79	12		
F / 77	48		vértigo
F / 88	11 días	ramipril, indapamida, flurazepam	vértigo
M / 61	< 12	simvastatina, carisoprodol, sertralina, glucosamina	
F / 80	< 12	venlafaxina, insulina, amlodipino, atenolol, irbesartan/HCTZ, digoxina, acenocumarol	
F / -	6	levotiroxina	vértigo
F / 69	1	paroxetina, lorazepam, fentanilo, dexametasona, ciclofosfamida, almagato, enoxaparina, cotrimoxazol	tinnitus
F / 84	< 1	furosemida, alprazolam	
M / 82	12	imipramina, gliclazida, clonazepam, AAS, enalapril/HCTZ	cardiopatía isquémica
M / 82		budesonida, formoterolol, levodopa, carbidopa	
Temblor			
F / 57	1 día		anormalidad auditiva
F / 76	1 día		vértigo
F / 86	4	calcitonina, calcio, vitamina D	
Otras (alteración de la marcha, discinesia)			
F / 68	1 día		tinnitus
M / 71	36		vértigo

gicas) y se añadió, en el apartado de trastornos del sistema nervioso central, lo siguiente: "Muy raros: síntomas extrapiramidales (temblor, rigidez, acinesia, inestabilidad), en particular en pacientes con enfermedad de Parkinson, que remiten tras la suspensión del tratamiento".

En una nueva búsqueda realizada en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) en septiembre de 2006, se encontraron 243 notificaciones en las que aparecía la trimetazidina, en 22 de las cuales como sospechosa de producir alguna reacción extrapiramidal: parkinsonismo, 16; empeoramiento del parkinsonismo, 1; discinesia, 1; alteración de la marcha, 1; y temblor, 3. En la tabla se recogen estos casos.

La mediana de edad en esta serie de casos es de 77 años. El 73% de los casos ocurrió en mujeres. Estos datos concuerdan con la información conocida sobre los factores de riesgo de reacciones extrapiramidales: edad avanzada, sexo femenino y antecedentes de parkinsonismo. El tiempo de latencia oscila entre 1 día y 10 años, siendo la mediana 8 meses. En ningún caso se superó la dosis terapéutica de 60 mg/día. En 7 notificaciones, además de la trimetazidina, había otros fármacos sospechosos de haber contribuido a la aparición del cuadro parkinsoniano, como clorazepato, verapamilo, venlafaxina, sertralina, paroxetina, lorazepam, imipramina, valproico y lamotrigina. En todos los casos los signos desaparecieron al poco tiempo de retirar el fármaco. Además, en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia se halla recogido un caso de secreción láctea no puerperal por trimetazidina, lo que subraya la posible actividad antidopaminérgica de este fármaco.

Según un estudio realizado en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Salamanca, el parkinsonismo inducido por fármacos es la primera causa de Parkinson secundario. Los fármacos más comúnmente implicados en esta reacción adversa son los antidopaminérgicos (metoclopramina y otras ortopiridinas como la sulpirida o la tiaprida), la α metildopa y los antagonistas del calcio (flunarizina y cinnarizina). Datos más recientes indican la relación de otros fármacos como los antidepresivos –inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina–, el ácido valproico y la misma trimetazidina con el parkinsonismo.

La trimetazidina está comercializada en nuestro país con el nombre de Idaptan[®], y desde 2001 se dispone de las especialidades genéricas -Trimetazidina Davur[®], y Trimetazidina Rimafar[®]. Debido a sus

indicaciones es utilizado frecuentemente en personas de edad avanzada. Esto hace que el riesgo de aparición de parkinsonismo sea mayor y, así mismo, que pueda pasar por un trastorno asociado a la edad y no como un efecto iatrogénico. Es importante conocer esta reacción y, al menor indicio de enfermedad de Parkinson, retirar el fármaco y notificar la reacción al Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Idaptan., accesible en <https://sinaem.agedmed.es:83/presentacion/principal.asp>
2. Boletín nº 19 de Junio de 2004 del Centro Regional de Farmacovigilancia del País Vasco.
3. Montastruc JL, Llau ME, Rascol O, Senard JM. Drug-induced parkinsonism: a review. *Fundam Clin Pharmacol.* 1994;8(4):293-306.
4. Montastruc JL, Sommet A, Olivier P. Drugs, Parkinson's disease and parkinsonian syndroms: recent advances in pharmacovigilance. *Therapie.* 2006 Jan-Feb;61(1):29-38
5. Ortiz Castaño A, Otero MJ. Acontecimientos adversos por medicamentos en pacientes ambulatorios como motivo de primera consulta a neurología. *Neurología.* 2006 Jun; 21(5):232-8.
6. Martí Massó JF, Martí I, Carrera N, Poza JJ, López de Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie.* 2005 Jul-Aug; 60(4):419-22.

Nerviosismo asociado a anticonceptivos orales. A propósito de un caso

Los anticonceptivos orales son compuestos hormonales que incluyen un gestágeno solo o asociado a un estrógeno. La anticoncepción con estos compuestos es uno de los métodos más eficaces para prevenir el embarazo; esto, unido a que se trata de un método de anticoncepción reversible, explica el aumento de su utilización en los últimos años. En España se estima que un 14% de las mujeres en edad fértil utilizan anticonceptivos orales; es el segundo método más utilizado después del preservativo. Los efectos adversos más frecuentes no comportan, por lo general, mayores riesgos clínicos, pero pueden ser causa de abandono del método anticonceptivo y de las consecuencias subsiguientes. A nuestro Centro se ha notificado recientemente un caso de nerviosismo relacionado con el uso de anticonceptivos orales.

Paciente de 34 años sin antecedentes personales de interés, no fuma y no toma otra medicación concomitante. Se le prescribe Loette[®] (20 mg de etiniles-

tradiol + 100 mg de levonorgestrel). Acude a los dos meses a la consulta de atención primaria refiriendo nerviosismo que relaciona con la toma de Loette[®]. También describe náuseas y vómitos que han ido mejorando con el paso de los días, sin embargo el nerviosismo persiste.

El nerviosismo no figura en el Vademécum Internacional como efecto secundario de los anticonceptivos orales, aunque sí figura en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2006, como reacción frecuente en los ensayos clínicos realizados en fase III o post-comercialización (1-10%). Así mismo, en la ficha técnica de Loette[®] viene reflejado, entre los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso, cambios de humor, incluyendo depresión; cambios en la libido; nerviosismo y vértigos.

Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia existen 9 notificaciones de nerviosismo asociado a anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y levonorgestrel, uno de los cuales corresponde también a la especialidad farmacéutica Loette[®]. El nerviosismo, a pesar de estar descrito como reacción adversa frecuente en los ensayos clínicos, es poco conocido, y no figura ni en el Vademécum ni en las guías para uso de anticonceptivos orales en atención primaria. La ansiedad y el nerviosismo son síntomas muy frecuentes en la población general y se asocian a muchas patologías, pero sobre todo son consecuencia del estilo de vida actual. Por ello conviene conocer que el nerviosismo puede ser también un efecto secundario frecuente relacionado con el uso de anticonceptivos orales.

VII JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema Español de Farmacovigilancia va a celebrar en **Cáceres** los días **22 y 23 de marzo de 2007** las **VII Jornadas de Farmacovigilancia**, organizadas por el centro de Farmacovigilancia de Extremadura. El tema central de las jornadas será la «**Nuevas conquistas en Farmacovigilancia**».

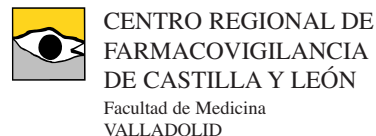
Las Jornadas están dirigidas a todos los profesionales sanitarios interesados por la farmacovigilancia y por el problema de las reacciones adversas a los

medicamentos. Se les anima a todos ellos a participar activamente, incluyendo la presentación de comunicaciones libres a las mesas redondas (presentaciones orales) o la presentación en forma de cartel de comunicaciones sobre temas relacionados con la farmacovigilancia o la farmacoepidemiología.

Información e inscripciones: www.farmacovigilancia2007.com

Notificación a través del teléfono: Puede hacerlo llamando al 983 263 021
Notificación a través de la página web: www.ife.uva.es

Se ruega a todos aquéllos que deseen recibir la versión electrónica de este Boletín, envíen una petición en este sentido: kika@ife.uva.es



BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, María Sáinz Gil y Luis H. Martín Arias
Colaboran en este número: Inés Salado, Pilar García, Luis Orbañanos, Diego Macías, Sara Ortega

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid
Tfno.: 983 26 30 21 – Fax: 983 25 49 24 – e-mail: farmacovigilancia@ife.uva.es; ife@ife.uva.es – Internet: <http://www.ife.uva.es> – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico
GRYFICVS GERMINVL, S. Coop. Ltda.

Uso de la asociación amoxicilina-clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad

A la luz de varios estudios recientemente publicados^{1, 2}, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha evaluado el riesgo de toxicidad hepática asociado al uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (amoxiclavulánico) en España y ha recomendado a la AEMPS informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones de su evaluación, las cuales fueron las siguientes:

1. El riesgo de hepatotoxicidad aguda de amoxiclavulánico es conocido desde hace años y se encuentra recogido en la ficha técnica de todos los productos comercializados en España. El patrón funcional de hepatotoxicidad puede ser variable, aunque hasta ahora se han descrito fundamentalmente lesiones colestásicas y mixtas que parecen relacionarse con una edad más avanzada. El mecanismo fisiopatológico de producción de la toxicidad es desconocido, si bien una proporción relevante de pacientes presenta signos concomitantes de hipersensibilidad.
2. La lesión hepática aguda puede ocurrir durante el tratamiento y hasta varias semanas después de finalizado el mismo. No se ha demostrado que la monitorización de la función hepática pueda servir para prevenir o detectar precozmente la lesión hepática.
3. La incidencia estimada de hepatotoxicidad en los adultos es de 1 caso por cada 10.000 cursos de tratamiento¹. La frecuencia podría ser inferior en población pediátrica (<16 años), aunque se carece de información apropiada en este segmento de edad. Aunque se han apuntado algunos factores de riesgo (edad superior a 60 años y la duración de tratamiento), en principio todos los pacientes que tomen el medicamento son susceptibles de presentar hepatotoxicidad.
4. En el año 2004, se ha estimado que a cargo del Sistema Nacional de Salud se han dispensado más de 5,6 millones de cursos de tratamiento de amoxiclavulánico en adultos y 1,6 millones en niños, representando el 51% del consumo extrahospitalario de todos los beta-lactámicos y el 34% de todos los antibióticos.
5. De acuerdo con los datos del Registro realizado en España por el Grupo Español para el Estudio de la Enfermedad Hepática inducida por Medicamentos, la hepatotoxicidad aguda inducida por amoxicilina-ácido clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta². Esto se debe al elevado uso que se realiza de este medicamento, que convierte una reacción adversa de baja frecuencia en un problema de salud pública.
6. La asociación amoxicilina-ácido clavulánico sólo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas. Según los expertos consultados, el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado. En este sentido debe recordarse que:
 - La resistencia adquirida del neumococo (*S. pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.
 - Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales y en general no requieren tratamiento antibiótico. Las infecciones causadas por *S. pyogenes* son susceptibles de tratamiento con penicilina V o con amoxicilina. Dado que el *S. pyogenes* no es productor de beta-lactamasas, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia a los antibióticos antes citados y se desaconseja su uso.
 - Para conocer el tratamiento empírico adecuado a cada infección según la localización y el patrón epidemiológico en España se recomienda consultar las guías clínicas de las sociedades científicas³⁻⁵ y el documento sobre utilización de antibióticos en atención primaria recientemente publicado por varias sociedades científicas⁹.

El CSMH, quiere destacar que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico es un medicamento muy eficaz para las infecciones causadas por bacterias habitualmente sensibles a amoxicilina que pueden adquirir resistencia a la misma a través de la producción de beta lactamasas. Por tanto, el uso de amoxicilina-ácido clavulánico debería reservarse para este fin. Cuando se utiliza bajo prescripción médica en las indicaciones apropiadas, la relación beneficio-riesgo de amoxicilina-ácido clavulánico es muy favorable.

Bibliografía

1. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 71-80
2. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-521.
3. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Protocolos Clínicos. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm>.
4. Asociación Española de Pediatría. Protocolos: infectología. Disponible en: <http://aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>
5. American academy of Pediatrics. Clinical Practice guidelines (sinusitis, otitis). Disponible en: <http://aappolicy.aappublications.org>.
6. Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Red Book. 2005.
7. Scottish Intercollegiate guidelines network. Dosis and management of childhood otitis media in primary care. 2003. Disponible en: www.sign.ac.uk/pdf/sign66.pdf.
8. Martín Muñoz P, Ruiz-Canela Cáceres J. Manejo de la otitis media aguda en la infancia. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Agencia de Evaluación de Tecnologías sanitarias de Andalucía. 2001.
9. Documento de consenso sobre utilización de antibióticos en atención primaria AEPap, REAP, SEFaC, SEFC y semFYC. Disponible en: www.reap.es.

Otras alertas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

- Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes. Nota informativa 2006/04
- Uso de lamotrigina durante el embarazo: riesgo de fisuras orales. Nota informativa 2006/05
- Extracto de la raíz de *Cimicifuga Racemosa* y lesiones hepáticas. Nota informativa 2006/06
- Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas. Nota informativa 2006/07
- Lisinopril y el síndrome de origen desconocido ocurrido en Panamá. Nota informativa 2006/08
- Actualización de la Nota Informativa 2006/08. Síndrome en Panamá Y dietilenglicol. Nota informativa 2006/09
- Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los Coxibs y AINE tradicionales. Nota informativa 2006/10

El texto completo de las alertas se encuentra disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: www.agemed.es.