

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número treinta y cuatro. Noviembre 2014. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1 Editorial

1.1. Psicofármacos.

2 Artículos

2.1. Insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos.

3 Notas Informativas de Seguridad de la AEMPS

EDITORIAL

Psicofármacos

Los psicofármacos no solo se utilizan en Psiquiatría sino que exceden el ámbito de esta especialidad y son prescritos con profusión en otros ámbitos asistenciales. Psicofármacos son las benzodiazepinas que se utilizan como ansiolíticos o hipnóticos, los antidepresivos, los antipsicóticos, los estimulantes tipo anfetamina utilizados en el déficit de atención y los anticonvulsivantes; algunos de estos últimos, muy inespecíficos por cierto, se utilizan como “estabilizadores del ánimo”. En un sentido amplio, distintos fármacos tienen efectos sobre el Sistema Nervioso Central y podrían ser considerados como psicofármacos; estos otros no se utilizarían para tratar las enfermedades mentales pero sí pueden modificar los síntomas o la evolución natural de esas enfermedades. El elevado aumento del consumo experimentado por los psicofármacos no se explica en exclusiva por un mejor diagnóstico y consiguiente tratamiento de las enfermedades mentales, sino que —como ha sido señalado de forma reiterada— se explicaría, al menos en parte, por un uso fuera de indicación;

es decir, por un uso poco fundamentado desde el punto de vista científico.

Conviene señalar que el empleo de estas sustancias con actividad sobre el cerebro se asocia a reacciones adversas graves entre las que se encontrarían los cambios de humor y de comportamiento. Si bien las reacciones adversas se admiten cuando la medicación está indicada, y el beneficio esperado supera los posibles riesgos, no se admitirían cuando la medicación no lo está. La prescripción consecuente, no cabe duda, es la primera medida para evitar las reacciones adversas a los medicamentos.

En el presente boletín se aborda el problema de la hepatotoxicidad grave asociada a algunas sustancias. Los psicofármacos no son ajenos a este tipo de toxicidad; la nefazodona, un conocido antidepresivo, fue retirada del mercado por hepatotoxicidad grave, y la agomelatina, en la actualidad, está siendo objeto de sucesivas acciones reguladoras por este mismo motivo.

Insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos

La insuficiencia hepática aguda se define como un daño súbito y masivo de las células hepáticas que ocurre en una persona previamente sana; esto conduciría a una marcada alteración de los parámetros de la coagulación y a la encefalopatía hepática. El hígado, por su papel crucial en el metabolismo de xenobióticos, representa el blanco principal de ciertas reacciones adversas a los medicamentos. Existen, a grandes rasgos, dos tipos posibles de hepatotoxicidad por fármacos, la directa y la idiosincrásica. La toxicidad directa o dosis dependiente, es predecible, reproducible y ocurre por acción tóxica directa del fármaco o alguno de sus metabolitos sobre las células hepáticas; el ejemplo más característico es el paracetamol. La hepatotoxicidad idiosincrásica, al contrario, es impredecible, no se relaciona con la dosis y no es reproducible en animales de experimentación. La mayoría de los mecanismos celulares implicados en la lesión hepática idiosincrásica siguen siendo desconocidos, si bien, la hipótesis más plausible es

la generación de metabolitos reactivos durante las reacciones de biotransformación hepática.

La incidencia de efectos adversos hepáticos inducidos por fármacos se estima de forma global en 10-20 casos por 100.000 personas y año; la insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos, aunque menos frecuente, es una reacción adversa sin tratamiento específico, es grave y en ocasiones requiere un trasplante hepático. En un estudio prospectivo multicéntrico del *Acute Liver Failure Study Group* de Estados Unidos se analizaron los casos de insuficiencia hepática en 23 hospitales y se vio que un 11.1% de los casos estaba relacionada con fármacos y de estos, un 42.1% necesitaron un trasplante hepático¹. Es necesario subrayar que la insuficiencia hepática aguda es la causa más frecuente de muerte relacionada con fármacos y la más frecuente también de retirada de medicamentos del mercado (Tabla 1); también de emisión de alertas por parte de las agencias reguladoras².

Tabla 1. Medicamentos retirados en España por toxicidad hepática

Medicamento	Fecha autorización - Fecha retirada (período transcurrido)
Pirprofeno	1987-1990 (>3 años)
Cincofeno	1987-1992 (5 años)
Bendazaco	1987-1993 (6 años)
Droxicam	1987-1994 (7 años)
Clormezanona	1962-1997 (>35 años)
Ebrotidina	1997-1998 (>1 año)
Tolcapona	1997-1998 (>1 año)
Trovafoxacino y alatrofoxacino	1998-1999 (>1 año)
Nimesulida	1996-2002 (6 años)
Tetrabamato	1987-2002 (>5 años)
Nefazodona	1993-2003 (>10 años)
Té verde	2000-2003 (<3 años)
Benciodarona	1987-2004 (<17 años)

La naturaleza idiosincrásica de la reacción en la mayoría de los casos, su baja incidencia (para la mayor parte de los medicamentos 1/10.000 - 1/100.000), así como el número limitado de pacientes incluidos en

los ensayos clínicos y su metódica selección, hace que sea difícil la detección de la insuficiencia hepática aguda en los estudios pre-comercialización.

(1) Reuben et al. Drug-Induced Acute Liver Failure: Results of a U.S. Multicenter, Prospective Study. *Hepatology* 2010 December; 52(6): 2065-2076.

(2) Temple RJ, Himmel MH. Safety of newly approved drugs: implications for prescribing. *JAMA* 2002; 287: 2273 -75.

Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia y del programa internacional de la OMS

En la base de datos de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay recogidas, desde 1985 hasta el 30 de septiembre de 2014, 266 notificaciones de insuficiencia hepática grave asociada a distintos medicamentos; en 123 de los casos (43,2%), el desenlace fue mortal, en otros 19 casos el paciente o bien no se recuperó o bien lo hizo con secuelas. La mediana de edad de los pacientes fue de 49 años (rango de edades, 1-90; hombres, 57.4%), Por grupos terapéuticos, los más frecuentes fueron antivirales de acción directa (21.8%), antineoplásicos (8.6%), antituberculosos (8.2%), antibióticos (7.3%) y antiepilépticos (7.1%); les siguen en número de notificaciones los inmunosupresores, antimicóticos sistémicos, inmunoestimulantes, AINE y otros

analgésicos y antipiréticos. Se han identificado 10 casos de insuficiencia hepática grave que necesitaron de un trasplante hepático: pacientes en tratamiento para el virus de la hepatitis C (interferón/ribavirina e interferón/ribavirina/telaprevir), 2; en tratamiento antituberculoso (etambutol, isoniazida, pirazinamida y rifampicina), 2; en el resto, los fármacos sospechosos fueron sirolimus, metilfenidato, ibuprofeno, claritromicina, flutamida y sevoflurano.

Si comparamos los datos de FEDRA con los datos globales de la OMS (VigiBase) se observa un patrón muy similar, si bien destaca el mayor número de casos asociado a paracetamol y una frecuencia para los distintos fármacos implicados algo distinta; llama la atención que la atorvastatina se encuentre entre estos fármacos para los que se han notificado un mayor número de casos.

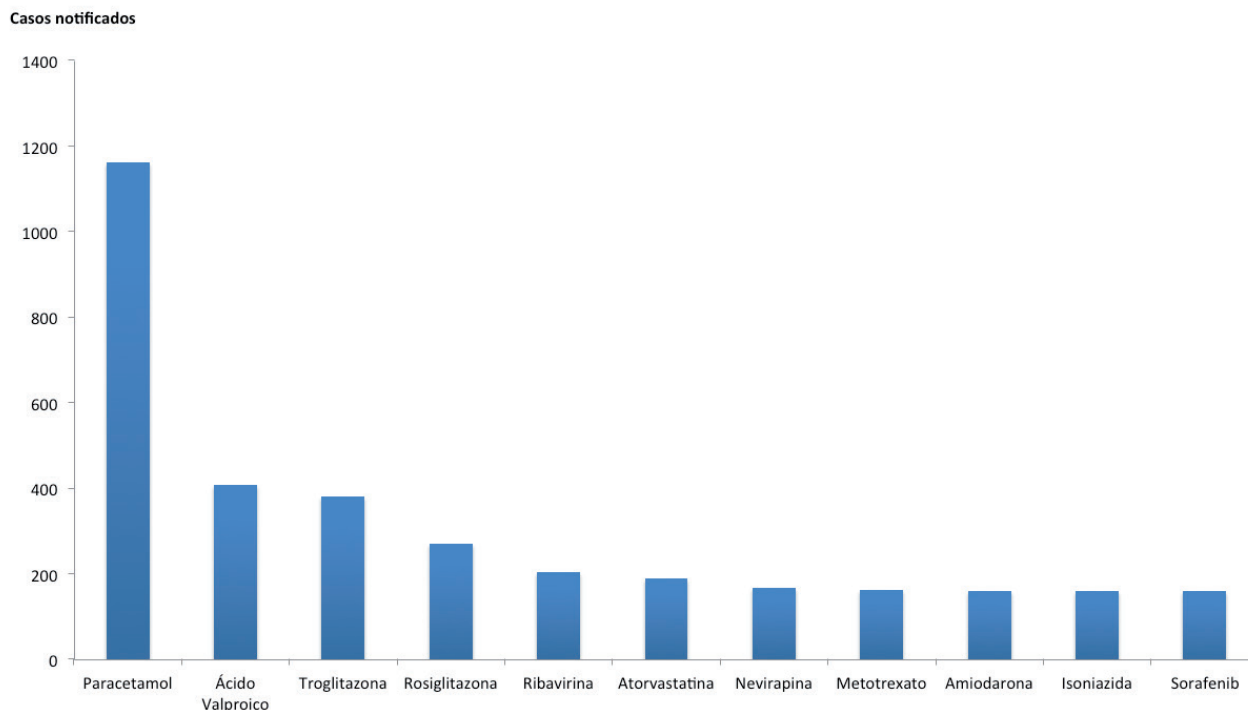


Figura 1. Distribución de las notificaciones por principios activos; se presentan los principios activos con más notificaciones. Base de datos la Organización Mundial de la Salud, Uppsala Monitoring Centre. Notificaciones incluidas en la base de datos, 9.383.954; total de notificaciones de insuficiencia hepática grave, 13.384. Búsqueda realizada el día 10 de Octubre 2014.

NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AEMPS

Estas son algunas de las últimas notas emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Se pueden consultar en www.aemps.es.

- Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación.
- Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso.
- Agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®) y toxicidad hepática: nuevas recomendaciones de uso .
- Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia.
- Interferones beta (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®): riesgo de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico.

Si deseas recibir la versión electrónica de este Boletín, puedes solicitarlo en farmacovigilancia@ife.uva.es

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es



CENTRO REGIONAL DE
FARMACOVIGILANCIA
DE CASTILLA Y LEÓN
Facultad de Medicina
VALLADOLID



Sistema Español de Farmacovigilancia Humana

BOLETÍN

Consejo de redacción: Alfonso Carvajal García-Pando y Antonio Martín González

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos de la Universidad de Valladolid.
Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid

Tfno: 983 26 30 21 – Fax: 983 25 49 24 – e-mail: farmacovigilancia@ife.uva.es; . www.ife.uva.es



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico
GRÁFICAS GERMINAL, S. Coop. Ltda.