

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número veintiséis. Mayo 2008. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

### 1 Artículos

- 1.1 Analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y alteraciones hepáticas
- 1.2 Metilfenidato y reacciones adversas relacionadas

### 2 Alertas de Seguridad de Medicamentos

### 3 VIII Jornadas de Farmacovigilancia

## ARTÍCULOS

### Analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y alteraciones hepáticas

Con frecuencia los AINE se han asociado con alteraciones digestivas, sin embargo, también pueden causar –aunque con menor frecuencia– alteraciones hepáticas. Hace más de 50 años que el cincofeno –un AINE utilizado para tratar los ataques de gota y la artritis reumatoide– se asoció con lesiones hepáticas graves que hicieron que se dejara de utilizar para estas indicaciones. Pero no fue hasta la retirada del benoxaprofeno en 1982, cuando se postuló y se empezó a estudiar la hepatotoxicidad como un “efecto de clase” de los AINE. Otros AINE se han retirado también del mercado en España debido a su potencial toxicidad hepática: el bendazaco, el droxicam y la nimesulida.

Las alteraciones hepáticas de los AINE son muy variadas y esto tiene relación con la diversidad de estructuras químicas de este numeroso grupo de fármacos; estas alteraciones pueden manifestarse bien como una elevación transitoria de enzimas hepáticas o como una insuficien-

cia hepática que hace necesario un transplante o que incluso provoca la muerte del paciente. Algunos AINE presentan toxicidad dosis dependiente, como por ejemplo los salicilatos y el paracetamol; la fenilbutazona puede causar alteraciones hepáticas por sobredosis o idiosincrásicas (a dosis terapéuticas). La lesión más frecuente causada por los AINE es del tipo hepatocelular. Algunos, no obstante, producen colestasis; sería el caso de benoxaprofeno y droxicam (retirados por hepatotoxicidad), diflunisal y feprazona; el sulindaco también produce colestasis y de manera menos frecuente daño hepatocelular. La fenilbutazona puede dar lugar a alteraciones granulomatosas.

La incidencia de hepatotoxicidad causada por AINE en general es baja. La excepción es, quizás, el sulindaco, para el que se ha estimado una incidencia aproximada más alta; para otros AINE, la incidencia es menor, se puede considerar intermedia para el ácido mefenámico (2,5 por 100.000), diclofenaco (3,6) y naproxeno (3,8), y reducida para el ibuprofeno (1,6) y otros AINE. Conviene tener en cuenta que la incidencia real en la población no se conoce. Aunque la incidencia sea baja, la prevalencia de

uso de estos fármacos es muy alta por lo que pueden aparecer un gran número de casos: Un estudio realizado en Dinamarca, atribuyó a los AINE el 9% del total de las reacciones hepáticas notificadas en ese país entre 1978-1987.

## Metilfenidato y reacciones adversas relacionadas

El metilfenidato es un fármaco con la estructura feniletilamina que comparten todas las aminas estimulantes del tipo de la amfetamina. Aunque su acción sobre el Sistema Nervioso Central se considera moderada, en dosis altas puede llegar a provocar convulsiones. Comparte con la amfetamina no solo las mismas propiedades farmacológicas sino también el mismo potencial de abuso.

El metilfenidato está autorizado en niños de edad superior a 6 años y en adolescentes, para el tratamiento del llamado trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), también conocido como alteración hiperkinética, lesión cerebral mínima, disfunción cerebral mínima en niños, disfunción cerebral menor y/o síndrome psico-orgánico. Se emplean también otros compuestos para tratar este trastorno, como la atomoxetina.

En España existen dos tipos de presentaciones de metilfenidato, de liberación inmediata y de liberación sostenida; los comprimidos de liberación inmediata pueden ser de 5, 10 ó 20 mg (Rubifen<sup>®</sup>, Omozin<sup>®</sup>, Midikinet<sup>®</sup>); desde 2003 se dispone de preparados de liberación sostenida en comprimidos de 18, 36 y 54 mg (Concerta<sup>®</sup>) y desde 2007 en cápsulas de 10, 20, 30, y 40 mg. (Midikinet<sup>®</sup>).

Los efectos adversos del metilfenidato son muy diversos y afectan a diferentes órganos y sistemas, siendo los más frecuentes el insomnio y el nerviosismo, que se controlan disminuyendo la dosis; habría que señalar la disminución del apetito, de aparición transitoria al inicio del tratamiento. Son también frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, los trastornos gastrointestinales, las cefaleas y las arritmias. Se han observado con mucha menor frecuencia casos de convulsiones, psicosis tóxica y tics (incluido el síndrome de la Tourette). A largo plazo podría limitar el crecimiento.

### *Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia*

En España, hasta el 1 de enero de 2008, se han recogido 77 notificaciones con metilfenidato, 40 de ellas se consideraron graves (el 57%), de las cuales dos resultaron mortales. En total contenían 125 reacciones adversas siendo las más frecuentes los trastornos psiquiátricos (28,8%) y del sistema nervioso (16%), seguidos por los trastornos oculares (8,8%) y de la piel y del tejido subcutáneo (8%). La mayor parte de las notificaciones se referían a niños y adolescentes, los grupos en los que se usa más esta medicación.

La relación beneficio riesgo de esta medicación ha sido y sigue siendo controvertida. En los últimos años ha aumentado notablemente el consumo de metilfenidato, pese a que se desconoce la etiología del TDAH y de que no existe una prueba diagnóstica específica. De acuerdo con la ficha técnica, el metilfenidato está indicado como una parte de un programa de tratamiento total del TDAH, que debe incluir otras medidas psicológicas, educativas y sociales. La relación beneficio riesgo ha de ser cuidadosamente valorada.

## ALERTAS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

### Moxifloxacino (Actira<sup>®</sup>, Proflox<sup>®</sup>, Octegra<sup>®</sup>): riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves

El tratamiento con moxifloxacino puede asociarse con la aparición de reacciones hepáticas y cutáneas graves (hepatitis fulminante, síndrome de Stevens-Johnson o ne-

crolisis epidérmica tóxica) que ponen en peligro la vida del paciente. Por tanto, su uso está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática o con niveles transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad. En la prescripción de moxifloxacino, se deben considerar las recomendaciones de las guías clínicas sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos.

## Rosiglitazona y riesgo cardiovascular: nuevas contraindicaciones y restricciones de uso

Tras la evaluación de 2007 sobre el balance beneficio-riesgo del uso de rosiglitazona y alteraciones cardiovasculares asociadas, ha sido publicado un estudio epidemiológico de casos y controles que apoya esta asociación. Sus resultados muestran un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y mortalidad global en pacientes tratados con rosiglitazona, en comparación con otros hipoglucemiantes orales. En enero de 2008, la EMEA ha hecho públicas nuevas contraindicaciones (pacientes con síndrome coronario agudo) y restricciones de uso: no se recomienda en caso de cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica. Respecto a pioglitazona, los datos disponibles actualmente no permiten confirmar ni descartar un incremento de riesgo cardiovascular, ni si existen diferencias respecto a lo observado con rosiglitazona.

## Vareniclina (▲ Champix®): revisión de la información de seguridad en Europa

Vareniclina está indicado en adultos para dejar de fumar. La EMEA advierte de la aparición de sintomatología depresiva (incluyendo ideación suicida o intento de suicidio) en pacientes que estaban intentando dejar de fumar con vareniclina. Recomendaciones: Champix® (vareniclina) debe utilizarse exclusivamente bajo prescripción médica y con especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. En caso de que en un paciente en tratamiento con Champix® aparezcan estos síntomas debe suspenderse el tratamiento inmediatamente.

## Posibles alteraciones hepáticas asociadas al consumo de productos Herbalife®

Los productos Herbalife se consideran legalmente como alimentos en toda la Unión Europea. Están disponibles bajo diferentes denominaciones, con composición variable (plantas, vitaminas, minerales u otros nutrientes). El SEFV ha detectado 9 casos de alteraciones hepáticas (elevación de enzimas hepáticas y lesiones hepáticas graves) entre 2003 y 2007, en los que diversos productos Herbalife se consideraron sospechosos. Además, se tiene conocimiento de 9 casos de hepatotoxicidad ocurridos en la UE (entre 1992 y 2006) y de otros 6 en Islandia. Recientemente se han publicado 2 series de casos (1992-2006) procedentes de Suiza e Israel. Las alteraciones hepáticas son fundamentalmente de tipo hepatocelular, con algunos casos de patrón colestático y mixto. La mayoría de los pacientes normalizó su función hepática al dejar de usar el producto. En España, tras la evaluación conjunta de AEMPS y AESAN se ha concluido que la información disponible sugiere una relación causal entre el consumo de productos Herbalife y las alteraciones hepáticas registradas. Se recomienda la anamnesis detallada en pacientes hepatópatas sobre el uso de cualquier producto no medicamentoso y considerar la posibilidad de interacciones; así como notificar cualquier sospecha de reacción adversa relacionada con productos Herbalife u otros complementos dietéticos al Sistema Coordinado de Intercambio Rápido de Información (Red de Alerta Alimentaria), o directamente a AESAN. También puede hacerse a través de las autoridades de Salud Pública, Servicio de Vigilancia Epidemiológica o Centro de Farmacovigilancia correspondientes a la Comunidad Autónoma. Se debe pedir el envase del producto al paciente para su identificación y posterior análisis, si procede.

El texto completo de estas alertas, así como del resto de las alertas de seguridad, está disponible en la página web [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)

## VIII JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema Español de Farmacovigilancia va a celebrar en **Murcia** los días **29 y 30 de mayo de 2008** las **VIII Jornadas de Farmacovigilancia**, organizadas por el centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia. El lema de las jornadas es “El panorama actual de la farmacovigilancia”.

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

tos. 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.farmacovigilancia2008.es](http://www.farmacovigilancia2008.es)

## X ANIVERSARIO DEL INSTITUTO DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

El Instituto de Farmacoepidemiología (IFE) conmemora el X aniversario de su creación con una Sesión Científica que tendrá lugar el día 14 de mayo en la Facultad de Medicina de Valladolid. La Sesión está dirigida a todos los profesionales interesados por la seguridad de los medicamentos. La entrada es libre. La inscripción permite la obtención de un certificado de asistencia al finalizar la sesión. Si deseas inscribirte puedes hacerlo por teléfono o enviando un correo electrónico con nombre, apellidos y teléfono a nuestra dirección. Teléfono 983 26 30 21, e-mail: [farmacovigilancia@ife.uva.es](mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es). Más información en [www.ife.uva.es](http://www.ife.uva.es)

### Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

#### ¿Qué notificar?

1. Todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado.
2. Reacciones adversas graves o mortales o que den lugar a malformaciones congénitas.
3. Reacciones que aparezcan en pacientes especiales: ancianos, niños, embarazadas, hepatópatas, diabetes, etc.
4. Reacciones poco frecuentes o desconocidas.
5. Interacciones.

Se ruega a todos aquéllos que deseen recibir la versión electrónica de este Boletín, envíen una petición en este sentido: [eutiquia.leon@uva.es](mailto:eutiquia.leon@uva.es)



**Junta de  
Castilla y León**

Consejería de Sanidad  
Dirección General de Salud Pública e Investigación,  
Desarrollo e Innovación



Sistema Español de Farmacovigilancia



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

#### BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, María Sainz Gil, Cristina Campo Hoyos y Luis H. Martín Arias.

Colaboran en este número: Diego Macías St-Gerons, Inés Salado Valdivieso, Sara Ortega González, Pilar García 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](mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es); [ife@ife.uva.es](mailto:ife@ife.uva.es); [www.ife.uva.es](http://www.ife.uva.es) – Depósito Legal: VA/44-90



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