

## También en este número:

Reacciones adversas de los nuevos macrólidos

pág. 2

## Quince años de Tarjeta Amarilla

La Tarjeta Amarilla ha cumplido 15 años. Comenzamos en 1982. Al cabo de poco tiempo, en 1984, el Ministerio de Sanidad extendió nuestra experiencia inicial a otras comunidades autónomas, para construir el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Desde 1983 la Tarjeta Amarilla es parte integrante del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, en el que participan 47 países y que ha reunido casi dos millones de notificaciones de sospechas de reacciones adversas. En España, el Instituto Carlos III coordina los quince centros regionales que integran el SEFV en este momento.

Periódicamente en el *Butlletí Groc* hemos ido divulgando los resultados obtenidos (la última revisión se publicó en el *Butlletí Groc* 1992;5:1-4). En

este número presentamos una actualización de la información contenida en las bases de datos del Centro de Farmacovigilancia de Cataluña en relación con la de todo el SEFV.

Hasta octubre de 1997 se han reunido 49.717 notificaciones, que describen 89.301 sospechas de reacciones adversas atribuidas a 59.706 fármacos. En Cataluña hemos recibido 14.407 notificaciones, que incluyen las tarjetas amarillas enviadas de manera espontánea por los notificadores (9.501), más las originadas a partir de algunos estudios específicos (4.906) (véase la figura 1).

Las 9.501 notificaciones espontáneas describen 16.157 sospechas de reacciones adversas atribuidas a 10.929 fármacos. Éstas han sido enviadas

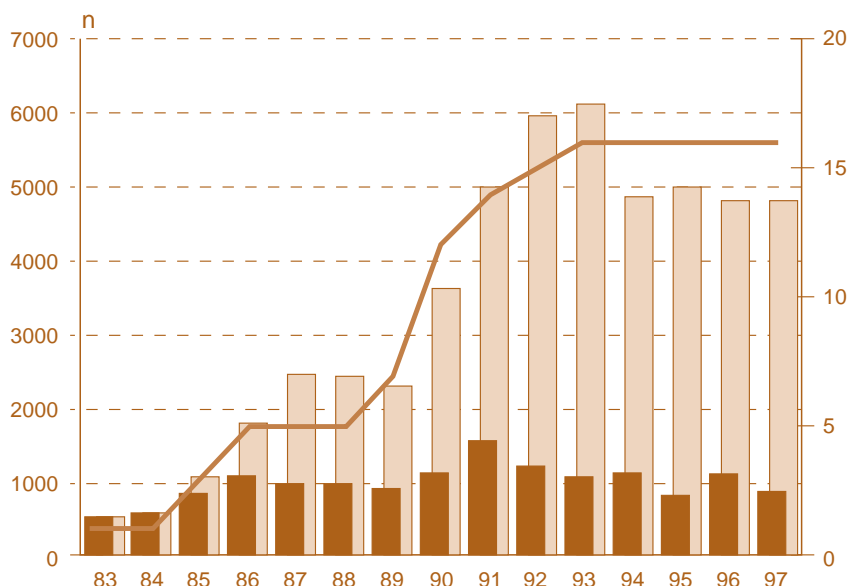


Figura 1. Número de notificaciones por año comunicadas en Cataluña (en oscuro) y al Sistema Español de Farmacovigilancia (en claro). La línea representa el número de centros por año. En 1997 se incluyen las notificaciones recibidas hasta el mes de octubre.

mayoritariamente por médicos de atención primaria (7.032) o de hospital (1.200). También hay 679 notificaciones enviadas desde servicios de farmacia hospitalaria y 590 remitidas por farmacéuticos de oficina (que se incorporaron al programa en 1995).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia han sido dermatológicas (sobre todo erupciones cutáneas y prurito) y digestivas (sobre todo náusea y diarrea). Como se observa en la figura 2, los órganos para los que se han notificado más reacciones son la piel, el aparato digestivo y el sistema nervioso central y periférico. Entre los fármacos con mayor frecuencia sospechosos de haber producido estas reacciones destacan los de acción cardiovascular, los antimicrobianos y los antiinflamatorios; estos grupos son también los de consumo más amplio. En cuanto a la gravedad, la mayoría de las reacciones (75%) han sido leves, mientras que un 5% han sido graves (amenazaban directamente la vida del enfermo) y un 1% mortales.

La mayoría de las notificaciones recibidas describen efectos indeseados bien conocidos. Estas notificaciones son útiles para conocer mejor el perfil de efectos indeseados de los nuevos fármacos y su curso clínico y su pronóstico. Hay que destacar que un 10,4% de las notificaciones describen reacciones que, en el momento de ser evaluadas en nuestro centro, eran desconocidas o bien habían sido poco descritas para el fármaco sospechoso.

Algunas de estas series de casos han originado señales, como la hepatitis por bendazaco (*Butlletí Groc* 1991;4:5-6), las distonías agudas por cleboprida (*Butll Inf Ter ICS* 1988;2:19-24), la epistaxis por calcitonina (*Butlletí Groc* 1992;5:8) o la agranulocitosis por Soñodor® (*Butlletí Groc* 1996;9:6-7).

Algunas de estas señales han sido motivo de discusión en la Comisión Nacional de Farmacovigilancia y han motivado decisiones administrativas. Algunos ejemplos han sido el parkinsonismo por cinaricina, que motivó la modificación del prospecto del medicamento y posterior limitación de las indicaciones por parte de los organismos reguladores de la Unión Europea, la hepatitis por droxicam (que condujo a la retirada del fármaco), el síndrome de Guillain-Barré por gangliósidos y la hepatitis por bendazaco (que también motivaron la retirada de estos fármacos).

Notificar los efectos indeseados que se identifican o se sospechan, especialmente los poco conocidos y los que aparecen con fármacos de comercialización reciente, contribuye a conocer mejor el perfil de seguridad de los fármacos y a reducir los riesgos en la población. Aparte de enviar las tarjetas amarillas por correo, también podéis notificar por teléfono directamente al *Institut Català de Farmacologia* (93-427.46.46) o bien por fax (93-489.41.09). Próximamente informaremos sobre la manera de notificar por transmisión electrónica.

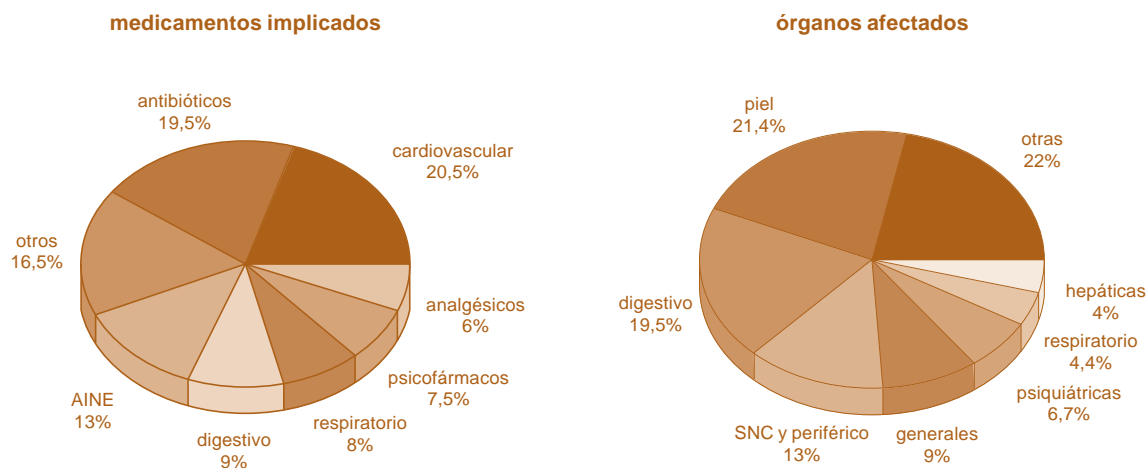


Figura 2. Datos generales referentes a 9.501 notificaciones que describen 16.157 reacciones adversas comunicadas en Cataluña desde 1983 hasta 1997 (AINE: antiinflamatorios no esteroides).

## Reacciones adversas de los nuevos macrólidos

Actualmente hay una amplia variedad de macrólidos en el mercado. Algunos, como la eritromicina,

tienen una amplia experiencia de uso. Otros, como la claritromicina o la azitromicina, son de introduc-

ción más reciente, y su aparición se siguió de un cambio sustancial en el uso de este grupo de fármacos.

En un número anterior del *Butlletí* nos preguntábamos si los nuevos macrólidos eran hepatotóxicos (véase *Butlletí Groc* 1993;6:15-16). Ahora, cuatro años después, disponemos de más experiencia sobre su uso. Por este motivo, y dado el consumo creciente de este grupo de fármacos, hemos creído interesante revisar la información disponible sobre su patrón de efectos indeseados.

## Reacciones adversas más frecuentes

En el conjunto de España se han recibido 1.252 notificaciones que describen 1.855 reacciones adversas en pacientes tratados con macrólidos: 412 notificaciones citan la eritromicina, 357 la claritromicina, 175 la roxitromicina, 167 la miocamicina y 141 la azitromicina. En la figura 1 se representa la distribución según los órganos y sistemas afectados. Las alteraciones gastrointestinales son las reacciones adversas por azitromicina y claritromicina notificadas con mayor frecuencia (con cerca de un 40% para cada una), mientras que las cutáneas son las más notificadas en relación con la miocamicina (45%).

## Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad es un efecto adverso conocido y potencialmente grave de la eritromicina. Aunque el mecanismo no se conoce del todo, esta alteración se ha atribuido a la inactivación del citocromo P-450 para la eritromicina y para otros macrólidos

con 14 átomos de carbono.<sup>1,2</sup> La claritromicina, la roxitromicina, la miocamicina y la azitromicina tienen 16 átomos de carbono.

Con la claritromicina se han descrito aumentos transitorios de las enzimas hepáticas en menos de un 0,4% de los pacientes tratados<sup>3</sup> y algunos casos ocasionales de afectación hepática colestásica o mixta, uno de ellos con reexposición positiva.<sup>4,5</sup> Con la azitromicina se han descrito aumentos de las transaminasas séricas, de hasta tres veces por encima de su valor normal, con una incidencia de entre 0,7% y 1,2% de los pacientes tratados.<sup>4</sup> En cuanto a la roxitromicina, se ha documentado una decena de casos de afectación hepática con ictericia y un patrón colestásico, en los que los síntomas comenzaron entre 4 y 15 días después del inicio del tratamiento; todos ellos se recuperaron 3-12 semanas después de retirar el fármaco,<sup>4</sup> excepto una mujer tratada con roxitromicina por una infección genital, que presentó una hepatitis aguda grave y se recuperó tres semanas después de haber dejado de tomar el fármaco.<sup>6</sup>

Se han notificado reacciones hepáticas atribuidas a todos los macrólidos. Para los nuevos, suponen entre un 1 y un 5% de todos los efectos adversos notificados. Para la eritromicina, en cambio, suponen un 12,6% de todas las reacciones notificadas.

## Efectos neuropsiquiátricos

Entre las notificaciones recibidas, las que describen efectos neuropsiquiátricos tienen un interés especial, porque se había dicho que los nuevos macrólidos no atraviesan la barrera hematoencefálica y en consecuencia estarían desprovistos

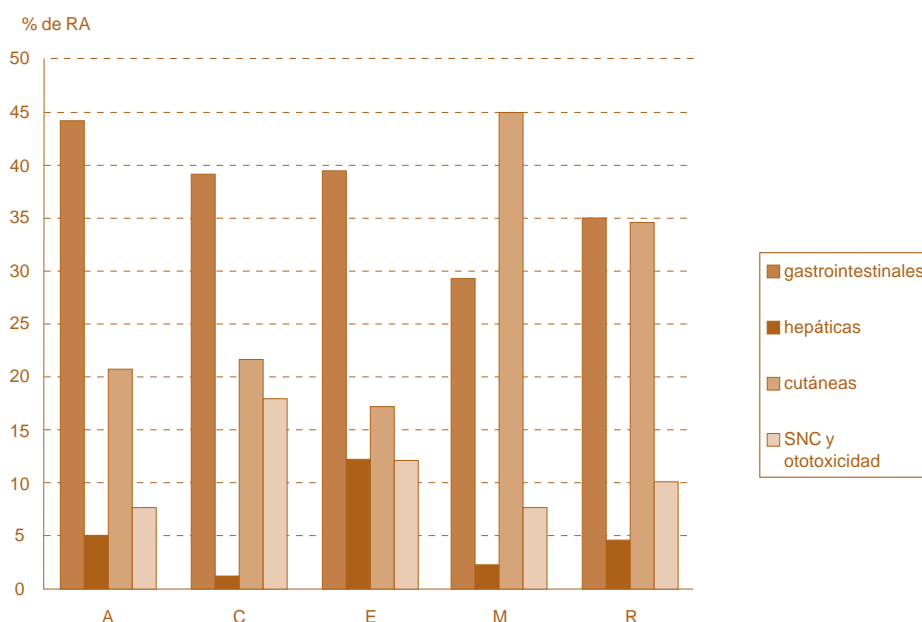


Figura 1. Proporción de reacciones adversas notificadas de cuatro tipos, atribuidas a azitromicina (A, basado en 141 notificaciones), claritromicina (C, 357 notificaciones), eritromicina (E, 412), miocamicina (M, 167) y roxitromicina (R, 175), notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

tos de este tipo de efecto adverso.<sup>7</sup> Si se compara con la eritromicina, la claritromicina muestra una proporción más alta de reacciones notificadas de este tipo, seguida de la roxitromicina y la miocammina. Las reacciones más frecuentes de la eritromicina son mareo (8), ansiedad (5), temblor y anorexia (4 cada uno). La claritromicina se ha asociado a cefalea (21), mareo (12), insomnio (11) y ansiedad (8). Las reacciones fueron graves en tres pacientes tratados con claritromicina. El primero fue una mujer de 53 años que presentó un cuadro de psicosis, alucinaciones y agresividad. El segundo fue un hombre de 50 años que presentó psicosis y ansiedad, y el tercero fue una niña de 3 años con síntomas de agresividad. En los tres casos se excluyeron otras causas como responsables de los cuadros y la claritromicina fue el único fármaco sospechoso de haber causado la reacción.

La revisión de las publicaciones sobre esta cuestión ha identificado dos casos de manía en dos pacientes con infección por HIV y un cuadro de alucinaciones visuales en un paciente sometido a diálisis peritoneal.<sup>5</sup> Asimismo, se ha descrito una incidencia de cefalea de 1,6% en 1.676 niños tratados.<sup>5</sup> En cerca de 4.000 pacientes tratados con azitromicina, se observó una incidencia de cefalea con o sin mareo de 1,3%.<sup>8</sup>

La ototoxicidad es un efecto adverso conocido de la eritromicina, que a menudo se relaciona con la administración de dosis elevadas (sobre todo por vía intravenosa) o con patología renal o hepática. Hasta ahora se han recibido 31 notificaciones que describen 37 reacciones adversas auditivas y vestibulares por eritromicina. Por el contrario, el número de notificaciones de este tipo para los nuevos macrólidos ha sido muy bajo. Destacan 4 reacciones atribuidas a la azitromicina, dos de afectación auditiva y dos vestibulares. A pesar de la baja frecuencia de ototoxicidad observada en series numerosas de pacientes tratados con azitromicina, ésta se ha descrito en pacientes infectados por HIV que reciben dosis elevadas del fármaco durante períodos prolongados.<sup>9</sup>

## Conclusión

Los nuevos antibióticos macrólidos tienen un perfil de efectos indeseados similar al de la eritromicina. Los datos obtenidos con la notificación de reacciones adversas no permiten concluir que su efecto indeseado más frecuente, la intolerancia gastrointestinal, tenga una incidencia diferente de la de la eritromicina. Esta cuestión no está muy clara, porque los ensayos publicados pueden reflejar un sesgo de publicación, mientras que los datos obtenidos con un sistema de notificación espontánea pueden sufrir un sesgo de notificación selectiva.

Todos los macrólidos son raramente hepatotóxicos y los de introducción más reciente parecen serlo menos. Hay que prestar atención a la posible ototoxicidad de todos los macrólidos, ya que la implicación de estos fármacos en la producción de sordera puede pasar desapercibida, sobre todo en el tratamiento de infecciones respiratorias altas —entre ellas sinusitis y otitis— en pediatría.

## Bibliografía

1. Lauby V, Mallaret M, Dufrêne I, Amalfitano G, Stanke F. *Thérapie* 1996;51:177-84.
2. von Rosenstiel NA, Adam D. *Drug Safety* 1995;13:105-22.
3. Guay DRP, Patterson DR, Seipman N, Craft JC. *Drug Safety* 1993;8:350-64.
4. Vial T, Biour M, Descotes J, Treppe C. *Ann Pharmacother* 1997;31:204-20.
5. Langtry HD, Brogden RN. *Drugs* 1997;53:973-1004.
6. Pedersen FM, Bathum L, Fenger C. *Lancet* 1993;341:251-2.
7. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:193-214.
8. Dunn ChJ, Barradell LB. *Drugs* 1996;51:483-505.
9. Tseng AL, Dolovich L, Salit IE. *Clin Infect Dis* 1997;24:76-7.

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redacción i coordinació** Montserrat Bosch.

**Comité editorial** Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogene, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones. España, 2.500 ptas; extranjero 18 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho a l'Institut Català de Farmacologia.