

# R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 6 N° 3

Diciembre 1999

## Indice

**1.- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA (TARJETA AMARILLA) DURANTE 1999.**

**2.- CONSULTAS**

### **1.- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA (TARJETA AMARILLA) DURANTE 1999.**

#### **CARACTERÍSTICAS DE LAS TARJETAS AMARILLAS**

Desde el 1 de Diciembre de 1998 hasta el 30 de Noviembre de 1999 el Centro de Farmacovigilancia de la CM ha recibido 319 tarjetas amarillas, se han anulado por duplicidad o por información insuficiente 6. En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) se han introducido en ese mismo período 304 notificaciones, en las que se comunican 532 sospechas de reacciones adversas, atribuidas a 412 medicamentos que corresponden a más de 775 principios activos y 3 productos sanitarios.

La tasa de notificación espontánea en la Comunidad se encuentra en el 6,45 por 100.000 habitantes y año. Por áreas sanitarias la tasa oscila entre 1,33 y 20,55 por 100.000 habitantes y año. La media de la tasa anual en los siete años de funcionamiento del Programa es de 7,06 por 100.000 habitantes (rango 6,1 a 8,56). Han colaborado con el Programa 96 notificadores nuevos, habiendo repetido 95. El número acumulado, desde el inicio del Programa, es de 1.027 notificadores.

Dirigir la correspondencia a:  
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.  
Departamento de Farmacología y Terapéutica.  
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.  
C/ Arzobispo Morcillo, s/n. 28029 MADRID  
Fax: 91/397-53-53  
Tlfn: 91/397-53-74  
E-Mail cfv.cam@uam.es

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicados en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad y otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

## CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS

De las 304 notificaciones el 39% fueron leves, el 49% moderadas, un 11% fueron consideradas graves y en 3 el desenlace fue mortal. Veintiseis de las 149 notificaciones moderadas y 3 de las 120 leves requirieron ingreso hospitalario.

La asociación causal de la reacción adversa con alguno de los fármacos sospechosos presentes en la notificación

constaba en la literatura de referencia en el 69% de las sospechas de reacciones adversas, en un 12% sólo había referencias ocasionales y en un 18% de las notificaciones no encontramos referencias de las mismas en los medios habituales: ficha técnica del medicamento y libros de consulta especializados.

### REACCIONES ADVERSAS EN LAS QUE UNO DE LOS FÁRMACOS SOSPECHOSOS HA SIDO COMERCIALIZADO CON POSTERIORIDAD A DICIEMBRE DE 1996.

En 49 (13%) de las tarjetas amarillas constaban 50 fármacos sospechosos comercializados después de diciembre de 1996. Nueve de las reacciones notificadas eran conocidas por referencias ocasionales, de ellas una tuvo desenlace mortal, una fue grave, seis moderadas y una leve. En nueve de las notificaciones consta que se requirió ingreso hospitalario. Diecisiete sospechas de reacciones adversas eran desconocidas, de ellas una tuvo desenlace mortal, 9 fueron moderadas y 7 leves. De las 24 sospechas de

reacciones adversas que constaban en la información del producto, 2 fueron graves, 13 moderadas y 9 leves.

Estas notificaciones proceden fundamentalmente de médicos (39) y del medio intrahospitalario (22). Todas las áreas sanitarias han comunicado alguna de estas notificaciones, aunque predominan los farmacéuticos de oficinas de farmacia (8) y las áreas sanitarias 2, 5 y 11, con 7 notificaciones cada una.

## 2.- CONSULTAS

### 2.1.- ¿Qué elevaciones de la CPK justifican la retirada de un tratamiento con estatinas?

Los efectos adversos musculares con estatinas tienen una frecuencia de aparición baja, parecen ser dosis dependientes y no se han encontrado diferencias en la incidencia entre los distintos fármacos de este grupo. El riesgo de miopatía parece incrementarse con el uso concomitante de ciclosporina (hasta un 30%) y en menor medida con fibratos o ácido nicotínico, eritromicina y los antifúngicos azólicos (1).

Con los inhibidores de la HMG-CoA recién comercializados hay menos información. Ya se han notificado sospechas de cuadros de rhabdomiolisis en pacientes tratados con atorvastatina, por lo que la FDA ha informado de la modificación, incluyendo la descripción de esta reacción adversa, de la ficha técnica del producto (2). Entre las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia con este fármaco se recogen alteraciones del tipo miopatía, mialgias (con o sin aumento de creatin fosfoquinasa), miositis o aumentos aislados de creatin fosfoquinasa. Aunque el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido pocas notificaciones espontáneas con cerivastatina, como corresponde a un fármaco recién comercializado y que se utiliza menos que atorvastatina, sin embargo, ya se han notificado varios casos de rhabdomiolisis, la mayoría en pacientes que también estaban tratados con gemfibrozilo.

En pacientes sin tratamiento farmacológico frecuentemente pueden aparecer elevaciones esporádicas de la CPK, especialmente después de realizar ejercicio; estas elevaciones moderadas de la CPK no constituyen motivo para suspender el tratamiento con estatinas (3). La elevación de la CPK-MB sugiere lesión miocárdica, pero también puede verse en pacientes con enfermedades musculares necrotizantes de larga evolución, así como en atletas (4).

Cuando aparecen molestias musculares o mialgia con elevaciones moderadas de creatin quinasa es difícil establecer si están relacionadas con el fármaco; pero si persisten y son más de 3 veces superiores al límite superior de lo normal, probablemente si lo estén. Las molestias musculares o mialgias con niveles de creatinquinasa inferiores a 3 veces el límite superior de lo normal rara vez se relacionan con el tratamiento con estatinas (3).

El diagnóstico de miopatía implica la presencia de dolor muscular y debilidad o presencia de orinas oscuras con elevación de la creatinquinasa por encima de 10 veces el límite superior de lo normal.

La monitorización rutinaria de la CPK en ausencia de signos o síntomas clínicos de miopatía es de poco valor

para la detección de la miopatía. La miopatía por estatinas es rápidamente reversible si se diagnostica tempranamente, se suspende el fármaco y se replecciona de volumen. La aparición de miopatía no descarta el tratamiento posterior con el fármaco a bajas dosis y con una supervisión cuidadosa. A todos los pacientes que inician tratamiento con estatinas debe advertírseles que comuniquen al médico la aparición de dolor o debilidad muscular o la aparición de orinas oscuras; si éstos aparecen debe medirse la creatin quinasa (3).

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Illingworth DR. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. Clin Ther 1994;16(3):366-385.
- 2.- Duell PB, Connor WE and Illingworth DR. Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. Am J Cardiol 1998;81(3):368-369.
- 3.- National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment) Panel II. Circulation 1994;89(3):1336.
- 4.- Harrison Principios de Medicina Interna. Interamericana. 12 ed. pag 2427.

## 2.2.- Arritmias con antihistamínicos H<sub>1</sub>.

Los antihistamínicos de segunda generación se comercializaron a principios de los años 80. Una década después de su comercialización comenzaron a describirse casos de arritmias ventriculares asociadas a QTc largo, conocidas como "torsades de pointes". El primer caso de "torsades de pointes" con el antihistamínico H<sub>1</sub> astemizol se publica en 1986 (1), y en 1989 se publica un caso con la administración simultánea de terfenadina y ketoconazol (2). Los antihistamínicos de primera generación también se han asociado con la aparición de efectos cardiotóxicos (3).

Durante los años 90 se publican más casos con astemizol y terfenadina, solos o en combinación con fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 (el isoenzima que utilizan para su metabolismo). Se revisan las notificaciones a programas nacionales y/o internacionales de sospechas de reacciones adversas a medicamentos; se incluye entonces en la ficha técnica este riesgo, el incremento de riesgo cuando se utilizan simultáneamente inhibidores del citocromo P450 y en situaciones de disfunción hepática significativa o alargamiento congénito del QTc (4).

En un estudio poblacional, utilizando la base de datos Medicaid, se observó que el riesgo de arritmias ventriculares con peligro vital y de otros eventos relacionados (parada cardíaca y muerte súbita) era similar con terfenadina, con antihistamínicos sin prescripción, con clemastina y con ibuprofeno, aunque encontraron incremento de riesgo en los que usaban terfenadina y ketoconazol simultáneamente (5). En otro estudio poblacional realizado en Estados Unidos con la base de datos Harvard Community Health Plan, no encontraron exceso de riesgo de síncope y muerte súbita o de arritmias con terfenadina comparado con la prescripción de otros antihistamínicos. Sólo se encontró incremento de riesgo de alargamiento del QTc en los pacientes que tomaban simultáneamente eritromicina (6).

En un estudio de cohorte con un caso-control anidado publicado recientemente se encuentra una incidencia cruda de arritmia idiopática ventricular con antihistamínicos de 1,9

por 10.000 personas-año (IC95% de 1,0-3,6), con un riesgo relativo frente al no uso de antihistamínicos de 4,2 (IC95% 1,5-11,8). El astemizol es el fármaco con el que se observó un mayor riesgo relativo: 19 (IC95% 4,8-76), con terfenadina no se consigue demostrar incremento de riesgo, porque aunque tiene un riesgo relativo de 2,1, el límite inferior del intervalo de confianza está por debajo de uno (IC95% 0,5-8,5) (7).

Aunque no está establecido si existe una relación causal entre el alargamiento del intervalo QTc y la aparición de "torsades de pointes", este parámetro se utiliza para evaluar el potencial arritmogénico de los fármacos (8). En un estudio con 28 pacientes sanos y 28 pacientes con enfermedad cardiovascular estable tratados con terfenadina se encontraron incrementos significativos del QTc respecto a la basal. Uno de los pacientes con enfermedad cardíaca estructural severa murió en el cuarto día de tratamiento con terfenadina, aunque la relación de causalidad no pudo establecerse (9).

Los antihistamínicos que se han asociado con la aparición de arritmias son la terfenadina y el astemizol que las producirían por su acción bloqueante de los canales de potasio de los músculos cardíacos. El efecto sería mayor cuando se acumulan los fármacos por inhibición de su metabolismo a nivel del citocromo P450 isoenzima CYP3A4. La loratadina parece que no ejerce esta acción bloqueante de los canales de potasio (10), sin embargo se ha descrito en estudios recientes que bloquea los canales de potasio Kv1.5 de miocitos de aurícula humana (7). Por otra parte, aunque la loratadina utiliza para su metabolismo fundamentalmente el isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, también utiliza el isoenzima CYP3A4 (11). En estudios de interacción de loratadina con fármacos que utilizan el CYP3A4, claritromicina y eritromicina, se han encontrado incrementos de concentraciones de loratadina del 36% al 76% con claritromicina y del 53% y 40% con eritromicina (12). También se han descrito incrementos de las concentraciones de loratadina con ketoconazol (8,13).

Sin embargo, en un estudio con 50 voluntarios sanos a los que se administró loratadina a dosis 4 veces superiores a la habitual no se observó incremento del intervalo QTc (8). En cuanto a manifestaciones clínicas cardiopatóxicas a través de notificación espontánea, en Australia, hasta 1996, se habían recibido 29 notificaciones de palpaciones, arritmias y dolor torácico, la mayoría de ellos en jóvenes sanos con la primera o segunda dosis (14). Existe un único caso publicado de taquicardia ventricular al inicio del tratamiento con loratadina, pero el paciente estaba ya en tratamiento con quinidina, por lo que no puede dilucidarse si se debe a un efecto de la quinidina, de la loratadina o a una interacción (15), este caso ha sido discutido por otros autores (16). Por otra parte, en un análisis de las notificaciones espontáneas de alteraciones del ritmo de la OMS, la tasa de notificación fue similar con cinco antihistamínicos no sedantes (acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina y terfenadina) (17). Estos resultados han sido discutidos porque en el análisis no se discrimina el tipo de eventos cardíacos y porque puede haber sesgos de notificación y características basales diferentes de las poblaciones tratadas con cada uno de los antihistamínicos (18).

La cetirizina se metaboliza por vía renal (8,19), por lo que el riesgo de arritmias cardíacas sería menor. Sin embargo por notificación espontánea a la OMS la tasa de notificación fue similar a la de otros antihistamínicos (17), y en el estudio de cohortes con caso control anidado realizado con una población británica encuentran incremento de riesgo, RR=7,9 (IC95% 1,6-39,3) (7).

La fexofenadina es un metabolito activo de la terfenadina, comercializado por primera vez en 1996, con el que se esperaba soslayar el problema de las arritmias cardíacas asociadas a terfenadina. Sin embargo ya se ha publicado un caso de síncope con alargamiento del QTc a los dos meses de tratamiento con fexofenadina en un paciente de 67 años. El episodio revirtió al suspender y a los 11 días de reiniciar el fármaco el paciente presentó taquicardia ventricular polimorfa con alargamiento del QTc que de nuevo revirtió con la suspensión del medicamento (20).

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Craft TM Torsades de pointes after astemizole overdose. *Br Med J* 1986;292:660-668.
- 2.- Monahan BP, Ferguson CL et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990;264:2788-2790.
- 3.- Beaton M. Cardiotoxicity from non-sedating antihistamines. *Austr J Hosp Pharmacy* 1995;25(2):193-194.
- 4.- Nightingale SL. Warnings issued on nonsedating antihistamines terfenadine y astemizol. *JAMA* 1992;268:705.
- 5.- Pratt CM, Hertz RP, Ellis BE et al. Risk of developing life-threatening ventricular arrhythmia associated with terfenadine in comparison with over the counter antihistamines, ibuprofen y clemastine. *Am J Cardiol* 1994;73:346-52.
- 6.- Hanranhan JP, Choo PW, Carlson W et al. Terfenadine-associated ventricular arrhythmias and QTc interval prolongation. A retrospective cohort comparison with other antihistamines among members of Health Maintenance Organization. *Ann Epidemiol* 1995;5:201-209.
- 7.- Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of ventricular arrhythmias associated with nonsedating antihistamine drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:307-313.
- 8.- Smith S J. Cardiovascular toxicity of antihistamines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111(3II): 348-354.
- 9.- Pratt CM; Ruberg S; Morganroth J; McNutt B; et al. dose-response relation between terfenadine (seldane) and the qtc interval on the scalar electrocardiogram: distinguishing a drug effect from spontaneous variability. *Am Heart J* 1996;131(3): 472-480.
- 10.- Anonymous. Update on risks of non-sedating antihistamines. *WHO* 1997;11(2):67.
- 11.- Yumibe NK, Huie KJ, Che M, Snow RP et al. Identification of human liver cytochrome P450 enzymes that metabolize the nonsedating antihistamine loratadine. Formation of descarboethoxyloratadine by CYP3A4 and CYP2D6. *Biochem Pharmacol* 1996;51:165-172.
- 12.- Carr RA; Edmonds A; Shi H; Locke CS; et al. Steady-state pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of clarithromycin and loratadine after individual or concomitant administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(5):1176-1180.
- 13.- Zechin AD; Haxby D G. Drug interactions associated with terfenadine and related nonsedating antihistamines. *West J Med* 1996;164(1):68-69.
- 14.- Anonymous. Possible arrhythmias due to loratadine? more help please. *Aust Adverse Drug React Bull* 1996;15(1):3.
- 15.- Good AP; Rockwood R; Schad P. loratadine and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;74(2):207
- 16.- (Letter to ed); Woosley R; Darrow WR. Analysis of potential adverse drug reactions-A case of mistaken identity. *Am J Cardiol* 1994;74(2):208-209.
- 17.- Lindquist M, Edwards IR. Risk of non-sedating antihistamines. *Lancet* 1997;349:1322.
- 18.- (Letter to ed); Lindquist M; Edwards I R. Dangers of non-sedating antihistamines (reply). *Lancet* 1997;350(9070):69-70.
- 19.- Delgado L F; Pferferman A; Sole D; Naspitz C K. Evaluation of the potential cardiotoxicity of the antihistamines terfenadine, astemizole, loratadine, and cetirizine in atopic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(4):333-337.
- 20.- (letter to ed); Pinto Y M; Van Gelder i C; Heeringa M; Crijns H J G. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999;353(9157):980.

## 2.3.- Tratamiento de la tuberculosis en pacientes con hepatopatía por tuberculostáticos.

Son varios los autores que recomiendan, ante la aparición de hepatotoxicidad por tuberculostáticos, suspender los fármacos hepatotóxicos hasta que los síntomas reviertan y reiniciar posteriormente el tratamiento de forma progresiva (1-5).

Según la gravedad de la tuberculosis del paciente se puede optar por (1,3,4):

1.- En pacientes que no están agudamente enfermos de tuberculosis y que desarrollan ictericia y elevación de transaminasas por encima de 5 veces el rango normal suspender el tratamiento antituberculoso hasta que se produzca mejoría clínica, la bilirrubina se normalice y los niveles de transaminasas estén en fase descendente.

2.- En los pacientes severamente enfermos con tuberculosis pulmonar extensa, esputo positivo a las dos semanas de tratamiento, tuberculosis miliar, meningitis tuberculosa, ante la sospecha de hepatitis inducida por antituberculosos deben suspenderse los tratamientos hepatotóxicos. Por otra parte, hasta que se recuperen es necesario seguir cubriendo el tratamiento de la tuberculosis con un aminoglucósido (estreptomina o amikacina), etambutol y una quinolona (ofloxacino 400 mg/12 h) (3) o con estreptomina y etambutol (1,4), con monitorización de la agudeza visual y de la función renal y ajuste de dosis según niveles de creatinina. Después de la normalización de la ictericia y de la lesión hepática se iniciaría la pauta de reexposición secuencial del tratamiento antituberculoso habitual.

Por último, en los pacientes que desarrollen daño hepático severo o fallo hepático fulminante con tuberculostáticos debe administrarse tratamiento antituberculoso de sustitución como en el punto 2 y, después de la normalización de los test hepáticos, analizar el beneficio-riesgo de reintroducir isoniazida-rifampicina con la pauta secuencial, y si esta reintroducción no se considera justificada administrar etambutol, estreptomina, etionamida y ofloxacino durante 18 meses (3).

Se han publicado al menos tres pautas de reintroducción del tratamiento antituberculoso:

1.- Una vez recuperado de la hepatitis y si el paciente requiere tratamiento antituberculoso efectivo empezar con una dosis estándar de isoniazida el primer día y monitorizar los test de función hepática a las 48-72 horas de la exposición. Si la dosis es bien tolerada continuar el tratamiento durante otros 5 días con repetición de los test de función hepática el día 8. Si no se produce ningún efecto adverso, después de una suspensión de 3 días, introducir rifampicina a una dosis estándar (día 12). No administrar fármacos los siguientes dos días, después

de los cuales se vuelve a controlar la función hepática (día 15). La rifampicina se administra entonces otros 5 días y se vuelve a monitorizar la función hepática al final de este tratamiento (día 21). Después de esto se reintroduce la isoniazida con la rifampicina y se vuelve a monitorizar la función hepática. Estos autores no recomiendan la reintroducción de pirazinamida (que también tiene riesgo de hepatotoxicidad). A estos pacientes también se les administra etambutol (que no conlleva riesgo de hepatotoxicidad) a las dosis habituales y que puede iniciarse cuando se reintroduce la isoniazida (3).

2.- Otra pauta de reintroducción secuencial de isoniazida, rifampicina y pirazinamida (después de la normalización de los test de función hepática con monitorización clínica y de función hepática diaria) consiste en comenzar con isoniazida 50 mg/día, incrementando secuencialmente hasta 300 mg/día en 2-3 días si no se produce reacción hepática y continuar. Si después de otros 2-3 días no hay reacción hepática, se añade rifampicina a dosis de 75 mg/día incrementando a 300 mg después de 2-3 días y posteriormente a 450 mg (<50 kg) o 600 mg (>50 kg) según el peso del paciente durante otros 2-3 días, y si no hay reacción se continúa. Finalmente se introduce la pirazinamida a dosis de 250 mg/d, incrementando a 1000 mg después de 2-3 días y después a 1500 mg (<50 kg) o 2000 mg (>50 kg). Si no se produce reacción a la quimioterapia estándar se continúa el tratamiento y se suspenden los fármacos antituberculosos que se hubiesen introducido temporalmente (1,4).

3.- Otra pauta de reintroducción que utilizaron en una serie de pacientes, con resultados que se comentan posteriormente, fue: el día 1 se comienza la administración de isoniazida a dosis de 50 mg/d. Si en el día 4º no habían aumentado la bilirrubina y las aminotransferasas se incrementaba la dosis a 100 mg/día. De forma similar se incrementaba la dosis en el día 7º a 200 mg/día y en el día 14 a 300 mg/día. Después de 7 días de observación se introducía la rifampicina. Si la duración del tratamiento con pirazinamida antes del inicio de la hepatitis había sido menor de dos meses, también se reintroducía después de observar durante 7 días que la rifampicina no tenía riesgo de toxicidad hepática. El seguimiento se realizó cada dos semanas en dos ocasiones y a partir de entonces una vez al mes hasta el final del tratamiento (6).

### Resultados de la reintroducción de tratamiento con tuberculostáticos en pacientes que han presentado hepatitis durante el tratamiento

Se ha publicado una serie de 72 pacientes tratados con antituberculosos que presentaron hepatitis clínica (definida como presencia de ictericia o de síntomas clínicos de hepatitis:

malestar general, náusea, vómitos, anorexia, fiebre y dolor abdominal, junto con niveles de aminotransferasas por encima de dos veces el límite superior de lo normal), en la que no se incluyeron los pacientes con hepatitis vírica y los que recibían otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. En 29 (39%) de los pacientes se presentaron síntomas prodrómicos sin ictericia. La ictericia con algún síntoma clínico se presentó en 44 (61%) pacientes, sólo hubo manifestaciones de hipersensibilidad en un paciente. La evolución de los 72 pacientes fue buena en 60, con resolución de la hepatotoxicidad en las dos semanas siguientes al inicio del cuadro en la mayoría (en 4 se prolongó más de un mes). De los 12 pacientes que evolucionaron mal, 9 murieron por complicaciones hepáticas, (en estos pacientes la duración del tratamiento antes del diagnóstico de hepatitis fue mayor que en el resto). En 16 pacientes no se confirmó la tuberculosis y 3 se perdieron en el seguimiento.

Después de la retirada de los antituberculosos por hepatitis los pacientes fueron seguidos semanalmente hasta la normalización de los parámetros clínicos y bioquímicos. Durante este período se administraron fármacos antituberculosos con bajo potencial hepatotóxico (estreptomina y etambutol). En 44 pacientes se consideró necesaria la reintroducción del tratamiento por evidencia de tuberculosis activa, y esta reintroducción se realizó después de la resolución clínica y bioquímica de la hepatitis. La reintroducción tuvo éxito en 41 pacientes. De ellos, seis desarrollaron hepatitis de nuevo que requirió retirada de isoniazida y rifampicina, el intento de nueva reintroducción tuvo éxito en tres pacientes, los otros tres volvieron a presentar hepatitis y no se intentó una nueva reintroducción (6).

En otra serie de 765 pacientes tratados por tuberculosis 127 (16%) presentaron incrementos de aminotransferasas de más de dos veces el límite superior de lo normal. De ellos 66 ya tenían elevaciones del AST antes del tratamiento, aunque 16 tuvieron incrementos de transaminasas sobre el basal, en ninguno de ellos se modificó el tratamiento por problemas hepáticos. Otros 61 pacientes con un perfil hepático basal normal presentaron elevaciones de transaminasas durante el tratamiento, en 31 de ellos se

continuó el tratamiento a pesar de las alteraciones hepáticas. De los 30 pacientes en que se suspendió el tratamiento y se realizó una reexposición posterior, en 14 pacientes se reintrodujo con éxito y en 16 se necesitó otro régimen de tratamiento que los autores no especifican. De estos 16 pacientes, en 7 la hepatotoxicidad se reprodujo con pirazinamida, en 6 con isoniazida, en uno por la combinación de isoniazida-rifampicina y en 2 no se encontró la causa. De los 16 pacientes que recibieron otro régimen de tratamiento en 7 la tuberculosis fue la causa de la muerte. Sólo dos del resto de 42 pacientes con daño hepático durante el tratamiento con tuberculostáticos murieron por la tuberculosis (7).

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Campbell-I; Novelli-V; Pozniak-A. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations 1998. AD: Royal Infirmary, Blackburn. London, United Kingdom. Thorax. 1998;53(7):536-548.
- 2.- Patel-AM; McKeon-J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. Drug Safety 1995;12(1):1-25.
- 3.- Robson SC, Pillans P et al. Treatment of tuberculosis in patients with pre-existing liver disease or following hepatotoxic drug reactions. SAMJ 1993;83:432-434.
- 4.- Kahana-LM; Ormerod-LP. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs [2]. Thorax 1996;51(8):873-874.
- 5.- Anonimous. Tuberculosis Committee, Canadian Thoracic Society. Essential of tuberculosis control for the practising physician. Can Med Assoc J 1994;150(10):15-61-71.
- 6.- Singh-J; Garg-PK; Tandon-RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy: Clinical profile and reintroduction of therapy. J Clin Gastroenterol 1996;22(3):211-214.
- 7.- Dossing-M; Wilcke-JTR; Askgaard-DS; Nybo-B. Liver injury during antituberculosis treatment: An 11-year study. Tubercle Lung Dis 1996;77(4):335-340.

## 2.4.- Hipersensibilidad por exposición a la plantago ovata o ispagula en trabajadores sanitarios que preparan el medicamento para dispensación.

Las cáscaras de semillas del fruto de la plantago ovata o ispagula son separadas del resto de la semilla mediante trituración y posteriormente son procesadas para su uso médico como laxante. Es conocido como un alérgeno ocupacional para los trabajadores de industrias farmacéuticas que preparan y procesan las semillas y para los profesionales sanitarios que las dispensan (1-3).

El polvo de cáscara de la semilla de la plantago ovata se dispersa por el aire fácilmente por lo que se considera que la sensibilización se produce por vía respiratoria. Las manifestaciones descritas son asma, anafilaxia, rinitis y síntomas gastrointestinales. La sensibilización, evidenciada mediante pruebas cutáneas, se ha descrito entre 3% a 26% de los trabajadores, dependiendo de los estudios (4-6).

Se considera, que el/los componentes alérgicos de la cáscara son proteínas que derivan del endosperma y del germen y que una preparación más purificada podría disminuir la incidencia de sensibilización (7).

La administración oral parece que produce menos sensibilización; sin embargo, si ya ha ocurrido una sensibilización que el paciente puede desconocer, una ingestión oral del medicamento, o de cereales a los que se les ha añadido plantago ovata, puede asociarse con reacciones alérgicas graves (8,9).

Para reducir el riesgo de sensibilización a la cáscara triturada de plantago ovata se han sugerido las siguientes medidas:

1.- Los trabajadores en los que se sospeche sensibilización deben ser derivados a sus médicos para confirmarlo y notificarlo a los médicos o personal de enfermería de la empresa.

2.- Los trabajadores con sensibilización confirmada deben evitar mezclar, dispensar o estar presentes en el área en el que se realizan estas tareas.

3.- Medidas encaminadas a disminuir la exposición de todo el personal:

- ◆ Usar mascarillas
- ◆ Realizar las mezclas en campanas
- ◆ Utilizar formulaciones granuladas en lugar de en polvo fino (10,11)

Las especialidades comercializadas en España que contienen plantago ovata son: **Cenat®**, **Biopasal Fibra®**, **Metamucil®** y **Plantaben®**

### BIBLIOGRAFIA

1.- Gauss WF, Alarie JP et al. Workplace allergenicity of a psyllium-containing bulk laxative. *Allergy* 1985;40:73-76.

2.- Zaloga GP, Hierlwimmer UR et al. Anaphylaxis following psyllium ingestion. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:79-80.

3.- Suhonen R, Kantola I et al. Anaphylactic shock due to ingestion of psyllium laxative. *Allergy* 1983;38:363-365.

4.- Malo JL, Cartier A. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospitals. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1359-1366.

5.- Marks GB, Salome CM et al. Asthma and allergy associated with occupational exposure to ispaghula and senna products in a pharmaceutical work force. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1065-1069.

6.- Bardy JD, Malo JL et al. Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1033-1038.

### **Reacciones adversas que deben notificarse.**

**\* Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.**

**\* Para todos los medicamentos:**

- Reacciones graves, es decir, que determinen el 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 el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
- Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas

#### **Comité Editorial:**

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo,  
Dr. Jesús Frías Iniesta, Dra. Angeles Gálvez Múgica, Dr. Antonio García García, Dr. Pedro Guerra López,  
Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. Belén Ruiz Antorán, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita.  
Secretaría de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

#### **Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:**

A.J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz).

E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área. Comunidad de Madrid).

C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínica. Centro de Farmacovigilancia).

J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).

I. Galende Domínguez (Farmacóloga Clínica. Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).

C. Martínez Garrido (Jefa de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal).

A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz).

I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).

E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos).

**Comunidad de Madrid**



CONSEJERÍA DE SANIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES



Dirección General de Farmacia y  
Productos Sanitarios  
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

**SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**  
**Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos**