

R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 2 N.º 2

Agosto 1.994

Indice

- 1.- PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS A OMEPRAZOL Y ANTAGONISTAS H₂ A TRAVES DE NOTIFICACION ESPONTANEA.
- 2.- SINDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA INDUCIDOS POR MEDICAMENTOS.
- 3.- NEFROLITIASIS POR FARMACOS.

1.- PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS A OMEPRAZOL Y ANTAGONISTAS H₂ A TRAVES DE NOTIFICACION ESPONTANEA.

La aparición de los antagonistas de receptores H₂ representó una revolución en el tratamiento de la úlcera péptica y de la esofagitis por reflujo. La cimetidina fue el primer fármaco del grupo en ser introducido en la práctica clínica en 1976. Posteriormente se desarrollaron otros fármacos de este grupo: ranitidina, famotidina y nizatidina. Durante la década de los 80 se ha desarrollado y comercializado un derivado benzimidazólico, el omeprazol, que es el primer

fármaco del nuevo grupo terapéutico de los inhibidores de la bomba de protones.

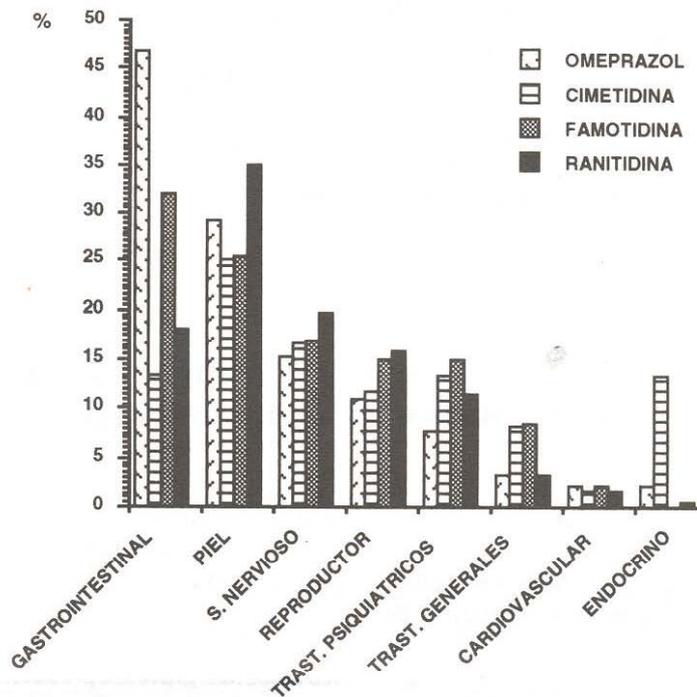
En los estudios clínicos comparativos la frecuencia de aparición y el tipo de acontecimientos adversos graves es semejante con omeprazol (1% de 4481 pacientes), cimetidina (1% de 1441 pacientes) y ranitidina (0,7% de 2566 pacientes). Paradójicamente, la aparición de acontecimientos adversos

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: 315-00-75
Tlf.: 397-53-34

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 publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Figura 1.- Organos afectados con más frecuencia.



El % se refiere al nº de notificaciones para cada órgano. El % es superior al nº de notificaciones porque en cada una de ellas pueden comunicarse alteraciones en varios órganos. Cuando en una notificación se comunican varios síntomas en un órgano, éste se contabiliza una vez.

mienda desde el propio programa de tarjeta amarilla.

Estos hechos, la inexistencia de un programa al que notificar y la comunicación de reacciones graves o poco frecuentes, también podrían explicar el bajo número de notificaciones con cimetidina recogidas en la base de datos FEDRA, comparada con los otros fármacos de este grupo comercializados posteriormente.

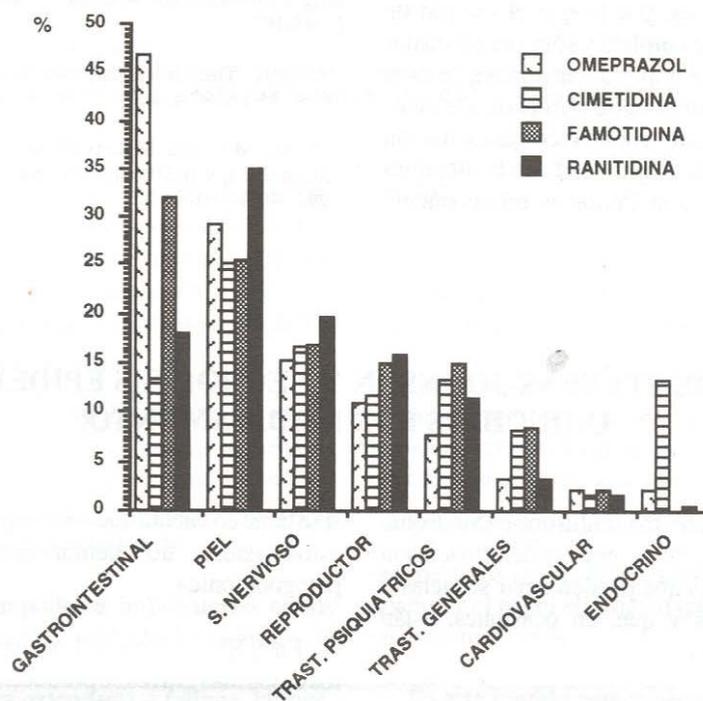
En relación con la distribución por órganos es de destacar que con omeprazol el porcentaje de notificaciones con afectación del sistema gastrointestinal es mayor que con el resto de los fármacos, pero en general la distribución de las notificaciones por órganos es similar (Figura 1).

Otra diferencia en los órganos afectados se refiere a las manifestaciones del sistema endocrino, en que con cimetidina son más frecuentes que con otros fármacos y refleja el alto porcentaje de casos comunicados de ginecomastia. La metodología en que se basa el programa de notificación espontánea no permite discernir si se debe a un sesgo en la comunicación de este tipo de efecto o bien, como sugieren

los datos de la literatura, a una mayor frecuencia de aparición de ginecomastia durante el tratamiento con cimetidina. En este sentido, se estima que la incidencia de aparición de ginecomastia oscila entre un 0,3% y un 4% de los pacientes tratados con cimetidina, mientras que con ranitidina no está bien establecida.

Los porcentajes de comunicación de cada tipo de reacción adversa respecto al total de reacciones adversas para cada fármaco es similar con omeprazol, famotidina y ranitidina. Las más frecuentes se recogen en la tabla 2. Los porcentajes de comunicación de reacciones con cimetidina, siguen reflejando la particularidad comentada anteriormente: la ginecomastia y la impotencia están entre los síntomas comunicados con más frecuencia, y dan lugar a que el porcentaje de notificaciones del sexo masculino sea superior con cimetidina que con el resto de fármacos. Por otra parte, el porcentaje de comunicación de síntomas bien conocidos para cimetidina cuando se estableció el programa de tarjeta amarilla en España como cefalea, prurito, dispepsia y vómitos es más baja y otros como dolor abdominal, estreñimiento y náuseas no se comunican.

Figura 1.- Organos afectados con más frecuencia.



El % se refiere al nº de notificaciones para cada órgano. El % es superior al nº de notificaciones porque en cada una de ellas pueden comunicarse alteraciones en varios órganos. Cuando en una notificación se comunican varios síntomas en un órgano, éste se contabiliza una vez.

mienda desde el propio programa de tarjeta amarilla.

Estos hechos, la inexistencia de un programa al que notificar y la comunicación de reacciones graves o poco frecuentes, también podrían explicar el bajo número de notificaciones con cimetidina recogidas en la base de datos FEDRA, comparada con los otros fármacos de este grupo comercializados posteriormente.

En relación con la distribución por órganos es de destacar que con omeprazol el porcentaje de notificaciones con afectación del sistema gastrointestinal es mayor que con el resto de los fármacos, pero en general la distribución de las notificaciones por órganos es similar (Figura 1).

Otra diferencia en los órganos afectados se refiere a las manifestaciones del sistema endocrino, en que con cimetidina son más frecuentes que con otros fármacos y refleja el alto porcentaje de casos comunicados de ginecomastia. La metodología en que se basa el programa de notificación espontánea no permite discernir si se debe a un sesgo en la comunicación de este tipo de efecto o bien, como sugieren

los datos de la literatura, a una mayor frecuencia de aparición de ginecomastia durante el tratamiento con cimetidina. En este sentido, se estima que la incidencia de aparición de ginecomastia oscila entre un 0,3% y un 4% de los pacientes tratados con cimetidina, mientras que con ranitidina no está bien establecida.

Los porcentajes de comunicación de cada tipo de reacción adversa respecto al total de reacciones adversas para cada fármaco es similar con omeprazol, famotidina y ranitidina. Las más frecuentes se recogen en la tabla 2. Los porcentajes de comunicación de reacciones con cimetidina, siguen reflejando la particularidad comentada anteriormente: la ginecomastia y la impotencia están entre los síntomas comunicados con más frecuencia, y dan lugar a que el porcentaje de notificaciones del sexo masculino sea superior con cimetidina que con el resto de fármacos. Por otra parte, el porcentaje de comunicación de síntomas bien conocidos para cimetidina cuando se estableció el programa de tarjeta amarilla en España como cefalea, prurito, dispepsia y vómitos es más baja y otros como dolor abdominal, estreñimiento y náuseas no se comunican.

En resumen, de los datos disponibles en FEDRA se puede concluir que las diferencias existentes en cuanto a seguridad de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica y otras enfermedades digestivas son poco relevantes, y que la mayoría de los efectos descritos son leves.

Por otro lado, como ya se expuso en el Volumen 1 n° 2, el sistema de notificación voluntaria no permite establecer incidencias ni riesgos relativos, por lo que el estudio de perfiles necesariamente es incompleto y sólo sirve para dar una idea aproximada del tipo e importancia relativa de cada efecto adverso en comparaciones entre fármacos. De cualquier forma, los perfiles para estos cuatro medicamentos son muy parecidos y no difieren de lo publicado en la literatura lo que permite suponer que son fármacos relativamente

seguros cuando se utilizan en las indicaciones y pautas recomendadas.

BIBLIOGRAFIA

- Drugs Facts and Comparisons. St. Louis, Missouri, Drugs Facts and Comparisons, 46ª edición 1992; 1526.
- Joelson S., Joelson I.B., Lundborg P. et al. Safety experience from long term treatment with omeprazole. Digestion 1992; 51(suppl 1):93-101.
- Sölvell L. The clinical safety of omeprazole. Can. J. Gastroenterol. 1989; 3:91A-97A.
- Wilde M.I. and Mactavish D. Omeprazol. An update of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs 1994; 48(1): 91-132.

2.- SINDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA INDUCIDOS POR MEDICAMENTOS.

La forma más severa de eritema multiforme (Síndrome de Stevens-Johnson) y la necrólisis epidérmica tóxica son dos dermatosis agudas graves que pueden dejar secuelas o ser potencialmente mortales y que, en ocasiones, están desencadenadas por fármacos.

La incidencia de hospitalizaciones secundarias a Eritema Multiforme (EM), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) varía, según la fuente bibliográfica consultada, entre 0,9 y 4,2 casos por millón de habitantes/año. Dicha disparidad puede atribuirse a las diferencias metodológicas de los estudios publicados y a los sesgos asociados a la selección de los pacientes, sobre todo

si se tiene en cuenta que los estudios son retrospectivos y que estos cuadros no cuentan con una prueba diagnóstica patognomónica.

En el EM, el 60% de los sujetos afectados son varones y los casos más graves se producen en adultos jóvenes y niños. Por el contrario, la NET es más frecuente en mujeres y afecta predominantemente a adultos, aunque también ha sido descrita en niños.

Los pacientes con SIDA, lupus eritematoso sistémico o que han recibido un transplante de médula ósea tienen mayor riesgo de desarrollar NET que el resto de la población. En este sentido, la incidencia de NET en pacientes con SIDA es de 1/100/año, frente a 1/1.000.000/año en la población general.

En la etiología del SSJ y de la NET se han implicado agentes infecciosos (virus del herpes simple y micoplasma pneumoniae) y fármacos. Aunque se estima que un 60%-90% de los casos son producidos por fármacos, dicha cifra puede estar sobrevalorada, ya que la determinación etiológica se complica por el empleo de fármacos para tratar los síntomas prodrómicos de estas enfermedades u otras patologías concomitantes.

En la **tabla 1** se resumen los fármacos implicados en la aparición de SSJ y NET.

La patogenia de estas enfermedades es en la actualidad desconocida, y aunque se señala un mecanismo de tipo inmunológico, continúa siendo un tema de especulación.

Tabla 1.- Fármacos asociados con la aparición de SSJ y NET*.

- Acetazolamida	- D-Penicilamina	- Lincosamidas
- Adrenocorticotropina	- Difenilhidantoína	- Litio
- AINEs*	- Dipiridamol	- Meprobamato
- Alopurinol*	- Diuréticos Alto Techo	- Metotrexate*
- Atropina	- Estreptomina*	- Minoxidil
- Antipalúdicos	- Estrógenos	- Nistatina
- Barbitúricos*	- Etambutol*	- Nitrofurantoína*
- β-Bloqueantes	- Etosuximida	- Pentamidina
- β-Lactámicos*	- Fenitoína*	- Quinidina
- Busulfán	- Fenofaleína	- Quinolonas
- Ca-Antagonistas	- Fluconazol	- Rifampicina
- Carbamazepina*	- Furazolidona	- Sales de Oro*
- Ciclofosfamida	- Glucagón	- Sulfonamidas*
- Cimetidina	- Glucocorticoides	- Sulfonilureas
- Clofibrato	- Griseofulvina*	- Teofilina
- Cloranfenicol	- Hidroxiprogesterona	- Tetraciclina*
- Clordiazepóxido	- Hidroxiurea	- Tiabendazol
- Codeína	- IECA	- Tiazidas
- Cotrimoxazol	- Iodina	- Tiouracilo
- Danazol	- Isoniazida*	- Trimetadona
- Dapsona*	- Ketotifeno*	- Vancomicina*