

# R.A.M.

## Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 4 N°. 1

Abril 1.996

## Indice

**1.- REACCIONES ADVERSAS CON HIPOCOLESTEROLEMIANTES.**

**2.- HIPOGLUCEMIA POR INTERACCION ENTRE INSULINA, IECA Y AINE.**

**3.-ZIPEPROL UN ANTITUSIGENO DE ABUSO.**

### 1.- REACCIONES ADVERSAS CON HIPOCOLESTEROLEMIANTES.

La hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo asociado con un incremento de morbi-mortalidad cardiovascular. En el segundo documento del Comité de Expertos en la Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia, además de otros factores de riesgo recogidos anteriormente como la hipertensión arterial, el consumo de tabaco, la diabetes y la historia familiar de enfermedad coronaria prematura, se incluye como factor de riesgo la edad  $\geq$  a 45 años en hombres y la edad  $\geq$  a 55 años en mujeres (NCEP, 1994). En este documento también se estratifica el riesgo de enfermedad cardiovascular que va a determinar la intensidad de la intervención; los pacientes con mayor riesgo son los que tienen historia de enfermedad

cardiovascular o enfermedad aterosclerótica previa (por ej. arteriopatía periférica, patología carotídea sintomática), un segundo grupo estaría formado por pacientes sin enfermedad cardiovascular evidente, con hipercolesterolemia y múltiples factores de riesgo, en tercer lugar estarían los pacientes con hipercolesterolemia aislada, que incluye principalmente a las mujeres premenopáusicas y los hombres menores de 35 años.

Las intervenciones para disminuir la incidencia de enfermedad cardiovascular deben considerar los distintos factores de riesgo. En un grupo importante de pacientes con hipercolesterolemia la restricción dietética, incluida la re-

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: 397-53-53  
Tfn.: 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.

ducción de peso cuando es necesario, y un programa de ejercicio físico adecuado serán suficientes para controlarla.

En la prevención primaria la necesidad de tratamiento farmacológico se considerará en pacientes que después de 6 a 12 meses de dieta siguen con niveles de LDL colesterol > 190 mg/dL sin otros factores de riesgo o en pacientes con niveles de LDL colesterol > 160 mg/dL con otros dos factores de riesgo. La decisión de instaurar un tratamiento crónico preventivo se tomará después de evaluar el riesgo coronario global del paciente, su estado clínico, su edad y sexo. En la prevención secundaria, la decisión de instaurar tratamiento se considerará cuando la dieta sea insuficiente para conseguir niveles de colesterol LDL inferiores a 130 mg/dL (NCEP, 1994).

En el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia las resinas de intercambio iónico (colestiramina y colestipol) se consideran de primera elección, especialmente en hombres menores de 45 años y mujeres menores de 55 años con incremento aislado de colesterol LDL entre 160 y 220 mg/dL, en que se decide instaurar tratamiento farmacológico, ya que su seguridad a largo plazo está bien establecida; el mayor inconveniente para su uso es la intolerancia gastrointestinal, que puede disminuirse con un aumento de la ingesta de líquido y una dieta rica en fibra. Se unen de forma irreversible a los ácidos biliares del intestino interrumpiendo la circulación enterohepática; la administración de 5g/12h de colestipol o 4g/12h de colestiramina disminuye el colesterol LDL en un 10-20%. Aumentan los triglicéridos por lo que la disbetalipoproteinemia familiar y la hipertrigliceridemia > de 500 mg/dl son contraindicaciones absolutas y trigliceridemia entre 250 y 500 mg/dl contraindicación relativa. Pueden interferir con la absorción de otros fármacos, por lo que se recomienda administrar éstos 1 hora antes o 4 horas después de las resinas.

Las estatinas se comercializaron al final de los años 80. Actúan inhibiendo la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa, un enzima que cataliza la biosíntesis de colesterol. Pueden conseguir reducciones del colesterol LDL del 20% al 40% y de los triglicéridos en un 10-20%, además pueden incrementar el colesterol HDL en un 5-15%; son especialmente útiles en pacientes con formas severas de hipercolesterolemia o en enfermedad coronaria establecida, también son útiles en pacientes de edad media o avanzada con múltiples factores de riesgo, en la disbetalipoproteinemia familiar, en la hiperlipidemia secundaria a diabetes mellitus y en el síndrome nefrótico. Los datos sobre seguridad a largo plazo son limitados, y aún no se conocen los efectos que pueda conllevar una exposición crónica al fármaco en menores de 45 años.

Otro grupo farmacológico utilizado son los derivados del ácido fibríco (bezafibrato, binifibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo), todos ellos se absorben sistémicamente, aunque presentan diferencias individuales en cuanto a su farmacocinética y perfil de efectos adversos. Actúan incrementando la actividad de la

lipoprotein- lipasa que incrementa el catabolismo de las VLDL y reduciendo los niveles de triglicéridos, también inhiben parcialmente la síntesis de colesterol y ácidos biliares y aumentan la secreción biliar de colesterol. Actúan principalmente reduciendo los triglicéridos en un 20-50%, también pueden incrementar el HDL en un 10-15% y disminuir el LDL colesterol en un 10-15%; sin embargo, en pacientes con hipertrigliceridemia aislada o hiperlipidemia familiar combinada el colesterol LDL puede no modificarse o incluso aumentar.

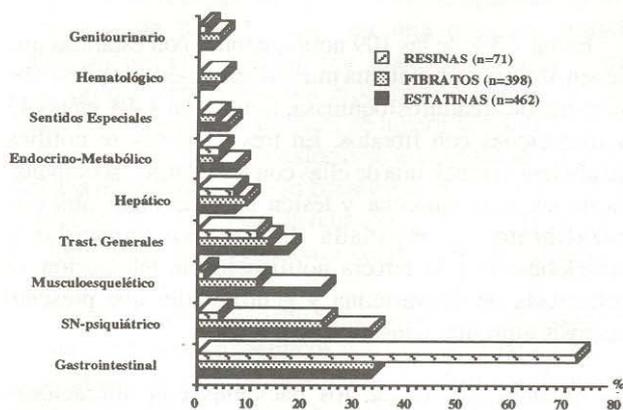
El clofibrato es el fármaco más antiguo de este grupo y aunque en el Estudio Cooperativo Europeo de 1987 (Cooperative Trial, 1987) se encontró disminución de la mortalidad en la prevención primaria, no ha demostrado disminución de la mortalidad en hombres con enfermedad isquémica establecida. Su utilización disminuyó a partir de los resultados del estudio de 1978 de la OMS que demostró un aumento de la mortalidad total en el grupo tratado con clofibrato. En países como Estados Unidos sus únicas recomendaciones de uso son la disbetalipoproteinemia familiar que no responde a otros fibratos y la hipertrigliceridemia severa con riesgo de pancreatitis.

En un estudio con 4081 pacientes tratados con gemfibrozilo se observó una disminución de la mortalidad coronaria; sin embargo, el riesgo de mortalidad no cardiovascular podría estar incrementado, porque la mortalidad global no disminuyó (Frick MH, 1987). La reducción del riesgo de enfermedad coronaria es mayor en los pacientes con elevaciones combinadas de colesterol y triglicéridos, especialmente cuando no hay enfermedad cardiovascular sintomática.

El probucol es un hipocolesterolemiante estructuralmente diferente de los anteriores. Disminuye el colesterol LDL en un 5-15%, pero también disminuye el colesterol HDL en un 20-25%; su efecto sobre los triglicéridos es poco significativo. Por otra parte, podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular por una acción antioxidante e interferir con la captación de las LDL por los macrófagos disminuyendo las lesiones ateroscleróticas, aunque la repercusión clínica de estas acciones no se conocen. Sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, pero en algunos pacientes puede prolongarse el espacio QT y dar lugar a arritmias ventriculares. Su utilización ha quedado restringida a pacientes en que otros hipocolesterolemiantes no son eficaces o están contraindicados.

El ácido nicotínico o niacina, una vitamina B hidrosoluble, disminuye el colesterol LDL en un 10-25% y los triglicéridos en un 20-50%, además aumenta el colesterol HDL en un 15-35%. Es un hipolipemiente eficaz, aunque cerca de un 50% de los pacientes abandonan el tratamiento por vasodilatación facial, prurito o cefalea; puede producir elevaciones asintomáticas de transaminasas hepáticas por encima de tres veces al límite superior de lo normal. En España no se encuentra comercialmente disponible aunque puede prescribirse como fórmula magistral. Como especialidad

**Figura 1.- Porcentaje de notificaciones de cada uno de los grupos de hipocolesterolemiantes que presentan afectación de cada órgano.**



hipocolesteremiante sólo existe un derivado, el nicotinato de xantanol asociado a pentosano polisulfato.

En el Sistema Español de Farmacovigilancia, se han recibido 462 tarjetas amarillas en las que se considera como fármaco sospechoso de producir reacciones adversas a una estatina (lovastatina en 274, simvastatina y pravastatina en 94 cada uno de ellos), en 398 a un fibrato (bezafibrato en 105, binifibrato en 28, clofibrato en 7, etofibrato en 12, gemfibrozilo en 182, fenofibrato en 63 y plaffibrato en 1), en 71 a una resina de intercambio iónico (colestipol en 32, colestiramina en 39); en 14 a la asociación de nicotinato de xantanol y pentosano polisulfato y en 9 al probucol; en 11 de las tarjetas amarillas se consideran sospechosos a dos hipocolesterolemiantes. Se consideraron graves 12 de las notificaciones.

Queremos recordar que un mayor número de comunicaciones por notificación espontánea no indica una mayor frecuencia de reacciones adversas con un fármaco o grupo terapéutico, ya que no se tiene en cuenta las diferencias de consumo de los medicamentos de cada grupo, además el momento de comercialización para cada uno de los fármacos es diferente y el sesgo de notificación puede incrementar el número de notificaciones de nuevos fármacos; por otra parte, a lo largo de los años de funcionamiento del programa en España, como ocurre en otros países, se observa un incremento del número de notificaciones anuales, favorecida por una mayor implantación y extensión del programa.

Sin embargo, aunque es una aplicación controvertida, los datos de tarjeta amarilla pueden utilizarse para comparar el perfil de reacciones adversas cuando los fármacos se utilizan para la misma indicación. La frecuencia de notificación de afectación de cada órgano puede relativizarse en relación al número de notificaciones recibidas para cada grupo de hipocolesterolemiantes; esta distribución aparece en la figura 1.

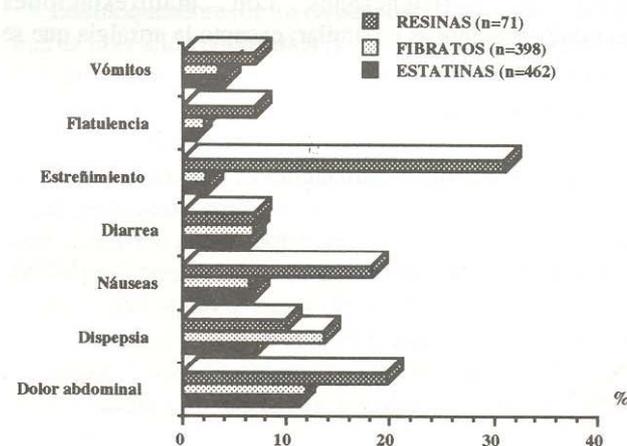
Las manifestaciones digestivas son las más frecuentemente comunicadas con todos los grupos; particularmente con las resinas de intercambio iónico, que representan un

72% de las notificaciones con este grupo, como era de esperar por su ausencia de absorción sistémica. El síntoma que aparece con más frecuencia es el estreñimiento, en un 31% de las notificaciones, frente a un 2'4% y 2'3% de las notificaciones con estatinas y fibratos respectivamente (Figura 2). La capacidad de estreñimiento de las resinas de intercambio iónico hace necesario restringir su uso en pacientes con enfermedad diverticular, hernia intestinal, fisuras anales o hemorroides. Otros síntomas gastrointestinales, dolor abdominal, náuseas, vómitos y flatulencia también se comunican con más frecuencia con las resinas; la diarrea, aunque es menos frecuente con resinas de intercambio iónico, se comunica en un porcentaje similar al de estatinas y fibratos. (Figura 2).

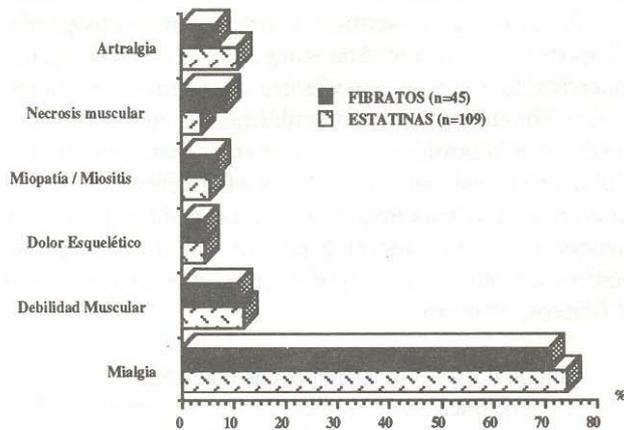
Aunque las reacciones hepáticas no están descritas con las resinas de intercambio iónico, en 5 notificaciones (7% de las recibidas para este grupo) se refieren alteraciones hepáticas (aumento de transaminasas y gamma GT), siendo este porcentaje similar al comunicado para otros grupos de hipocolesterolemiantes (7% con estatinas y 9% con fibratos). La frecuencia de elevación reversible de transaminasas hepáticas se ha estimado en un 4 a 7% de los pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (AMA 1994); mientras que con los fibratos se han descrito esporádicamente. Este grupo farmacológico se caracteriza por su potencial litogénico, en los 3 casos de cólico biliar comunicados a través de tarjeta amarilla los pacientes estaban tratados con este tipo de fármacos.

Las reacciones adversas musculoesqueléticas aparecen en menos de un 0,2% de los pacientes en monoterapia tratados con inhibidores de la HMG CoA reductasa (Bradford RH,1991), este porcentaje se incrementa a un 2% en pacientes tratados simultáneamente con niacina, a un 5% cuando se asocia gemfibrozilo y hasta un 30% en pacientes tratados con ciclosporina; el tratamiento simultáneo con eritromicina también incrementa el riesgo de miopatía (AMA 1994). La miopatía por estos fármacos se caracteriza por mialgia (dolor o debilidad muscular) con incrementos de más de 10

**Figura 2.- Porcentaje de síntomas gastrointestinales comunicados con más frecuencia en relación al total de notificaciones de cada grupo.**



**Figura 3.- Perfil de síntomas en relación al número de notificaciones con manifestaciones musculoesqueléticas.**



veces el límite superior de lo normal de los valores de creatinquinasa, incrementos más ligeros acompañados de sintomatología persistente también pueden estar relacionadas con estos fármacos. Las mialgias o molestias musculares sin elevación de creatinfosfoquinasa raramente están relacionados con el fármaco; por otra parte, pueden producirse elevaciones asintomáticas de la creatinfosfoquinasa en individuos sin tratamiento farmacológico, especialmente después de ejercicio físico.

Con los fibratos en monoterapia también está descrita la aparición de miopatía, aunque la frecuencia parece ser menor que con las estatinas.

En 154 notificaciones con hipocolesterolemiantes se describen síntomas musculoesqueléticos. Se consideraron graves 5 de las notificaciones y moderadas 31. El porcentaje de notificaciones con estatinas en que se comunican reacciones musculoesqueléticas es de un 23,6%, frente a un 11,3% con los fibratos (Figura 1); dos de las notificaciones son por interacción: una necrosis muscular e insuficiencia renal con simvastatina y gemfibrozilo y una mialgia con lovastatina y colestipol.

El perfil de síntomas musculoesqueléticos comunicados por tarjeta amarilla con estatinas y fibratos en relación al total de notificaciones con manifestaciones musculoesqueléticas es similar; excepto la artralgia que se

comunica con estatinas en un 11% y con fibratos en un 6,6% y la necrosis muscular que se comunica en 4 notificaciones con estatinas (3,7%) y en otras 4 con fibratos (8,8%) (Figura 3).

En un 7,3% de las 109 notificaciones con estatinas que tienen al menos un síntoma musculoesquelético se describe aumento de creatinfosfoquinasa, frente a un 4,4% en las 45 notificaciones con fibratos. En tres pacientes se notifica insuficiencia renal: una de ellas con lovastatina, acompañada de necrosis muscular y lesión hepatocelular; otra con bezafibrato, acompañada de necrosis muscular y mioglobulinuria y la tercera notificación la interacción ya comentada de simvastatina y gemfibrozilo que presentó necrosis muscular e insuficiencia renal.

Además, un 6% de los pacientes con alteraciones musculoesqueléticas tratados con estatinas y un 4% de los tratados con fibratos presentan también manifestaciones cutáneas (erupciones, prurito, fotosensibilidad y eczema). Otros síntomas descritos en las notificaciones con alteraciones musculoesqueléticas son cefalea en 15 ocasiones (10 con estatinas y 5 con fibratos), mareo en 8 (en 4 ocasiones cada uno), fasciculaciones en dos (con estatinas), calambres en extremidades inferiores (3 con estatinas y 1 con fibratos), fiebre (3 y 1 respectivamente); alteraciones de la visión en 3 (1 y 2 respectivamente); parestesia en 4 (3 y 1 respectivamente).

#### BIBLIOGRAFIA

- AMA. Drug Evaluations, Annual 1994. American Medical Association. USA.
- Bradford RH. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: I: Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. Arch Int Med 1991;151:43-49.
- Cooperative trial in primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate: Report from Committee of Principal Investigators. Br Heart J 1987;40:1069-1118.
- Frick MH, EIO MO, Maapa K, and cols. Helsinki Heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-1245.
- NCEP. 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(93):1329-1445.