

# R.A.M.

## Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 7 N° 1

Septiembre 2000

## Índice

1. REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD POR FÁRMACOS
2. NOTICIAS SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
  - 2.1. Vigabatrina (Sabrilex®) y defectos del campo visual
  - 2.2. Nota informativa sobre Cisaprida
  - 2.3. Nefropatía irreversible por utilización de especies vegetales de *Aristolochia spp.*
  - 2.4. Discrasias sanguíneas (pancitopenia, anemia aplásica) en pacientes tratados con ENBREL® (etanercept)

### 1. REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD POR FÁRMACOS

#### 1. ¿Por qué mecanismo se produce la fotosensibilidad y las reacciones adversas por fotosensibilidad a fármacos?

La fotosensibilidad es una reacción cutánea desencadenada por la exposición a dosis habitualmente inocuas de radiación ultravioleta o visible<sup>1</sup>. Estas reacciones pueden desencadenarse por algunas enfermedades, como errores genéticos del metabolismo (porfirias) o enfermedades del colágeno vascular. Algunos alimentos, fármacos, perfumes, compuestos de oleorresinas, líquenes o caucho, pueden inducirla al ser ingeridos o usados tópicamente cuando el paciente se expone a la luz solar. Estos mismos fár-

macos serían inofensivos para la piel en ausencia de exposición a la luz solar.

Las sustancias químicas fotosensibilizantes usualmente son de bajo peso molecular (200 a 500), tienen una configuración plana, tricíclica o policíclica, con estructuras resonantes que absorben la luz ultravioleta o visible de una determinada longitud de onda. Por tanto, la aparición de fotosensibilidad por un fármaco requiere la presencia del fármaco en la piel y la absorción de fotones (partículas de luz) de una determinada longitud de onda<sup>2</sup>. El espectro de longitud de onda de la luz activadora de la mayoría de los fármacos fotosensibilizadores está en el rango ultravio-

Dirigir la correspondencia a:  
**CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA  
DE LA COMUNIDAD DE MADRID**  
Servicio de Ordenación y Asistencia Farmacéutica  
C/ O'Donnell, nº 50, 2ª planta - 28009 MADRID  
Teléfs. 915 867 691 / 640  
Fax 915 867 675  
Correo electrónico: cfv.cm@comadrid.es

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea 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.

leta A (320-400 nm) con alguna extensión al ultravioleta B (290-320 nm)<sup>1</sup>.

Las reacciones de fotosensibilidad inducidas por fármacos pueden ser de dos tipos: fototóxicas y fotoalérgicas.

La reacción fototóxica se desencadena cuando el fármaco depositado en las estructuras cutáneas absorbe la energía lumínica de los rayos UVA y libera esta energía dañando las estructuras cutáneas actuando sobre el ADN y/o las membranas celulares. No es necesario que se produzca una alteración química del fármaco sensibilizante para que aparezca la reacción, y no es frecuente que se produzca reacción cruzada con fármacos estructuralmente relacionados<sup>2,3,4</sup>. Las longitudes de onda que componen el espectro de acción de los fármacos que actúan por este mecanismo se encuentran entre los 300 y 400 nm<sup>5</sup>.

Las reacciones fotoalérgicas requieren para su aparición la transformación química del fármaco por la radiación ultravioleta, de forma que el fármaco se transforma en un hapteno que al combinarse con las proteínas de la piel forma un nuevo antígeno y desencadena la reacción por un mecanismo inmune. Las longitudes de onda que componen el espectro de acción de los fármacos que actúan por este mecanismo se encuentran entre los 290 y 450 nm. Puede producirse reacción cruzada con fármacos estructuralmente similares.

## 2. ¿Qué fármacos se han asociado con la aparición de fotosensibilidad?

Distintos fármacos o grupos de fármacos se han asociado con la aparición de reacciones de fotosensibilidad, la incidencia de aparición con cada uno de ellos no se conoce, aunque algunos autores estiman que es igual o inferior al 1%<sup>2</sup>, mientras que en otras revisiones para fármacos, como la clorpromazina, se ha estimado una frecuencia de hasta el 25%<sup>6</sup>.

Las reacciones que producen los fármacos son fundamentalmente de fototoxicidad con cerca del 95% de las reacciones de fotosensibilidad. Los fármacos que producen este tipo de fotosensibilidad generalmente se administran por vía sistémica; aunque algunos fármacos, como los psoralenos, también lo producen por vía tópica.

Las reacciones de tipo fotoalérgico por fármacos son muy raras. Este tipo de reacciones se produce generalmente con la administración tópica de fármacos o de perfumes o de otro tipo de sustancias. Cuando un paciente desarrolla una reacción de fotoalergia a un fármaco que se ha aplicado tópicamente en crema o gel, la reacción también aparece con la administración por vía sistémica, y puede haber reacción cruzada con fármacos de la misma familia.

Sustancias "naturales" como la vitamina B6, también se han asociado con la aparición de fotosensibilidad<sup>7</sup>.

**Tabla 1. Listado de los agentes fotosensibilizantes más comunes<sup>2</sup>**

	<i>Fármacos</i>
<i>Agentes sistémicos</i>	
antiacné	isotretinoína
antiarrítmicos	amiodarona quinidina
antiartríticos	sales de oro
antibióticos	demeclociclina doxiciclina tetraciclina ácido nalidíxico fluoroquinolonas
antidepresivos	imipramina doxepina amitriptilina
antifúngicos	griseofulvina
antihistamínicos	prometazina clorfeniramina terfenadina
antineoplásicos	dacarbazina metotrexato vinblastina fluorouracilo
antiprotozoarios	quinina cloroquina
AINEs	piroxicam naproxen
contraceptivos orales	etinilestradiol noretindrona
diuréticos	furosemida clorotiazida hidroclorotiazida
fenotiazinas	clorpromazina promazina perfenazina
sulfonamidas	sulfametoxazol
sulfonilureas	sulfasalazina tolbutamida gliburida
<i>Agentes tópicos</i>	
derivados del carbón de alquitrán	antraceno fenantreno metoxaleno
furocumarinas	ácido aminobenzoico
protectores solares	cinamatos benzofenonas

El mecanismo es fototóxico con la mayoría de estos fármacos, pero con la clorpromazina administrada por vía sistémica, o con la administración tópica de fenotiazina o perfumes, puede aparecer fotoalergia<sup>6</sup>. Algunos fármacos producen la reacción por un mecanismo mixto como el piroxicam<sup>8</sup>.

Los antihistamínicos H1 también se han asociado con la aparición de fotosensibilidad, aunque resulte paradójico,

ya que están indicados para disminuir la sintomatología de las reacciones de hipersensibilidad.

La posibilidad de que un paciente se sensibilice a un antihistamínico H1 es mayor cuando se administra por vía tópica, aunque también existen casos descritos con terfenadina, prometazina y clorfeniramina<sup>2,9</sup>. No obstante la posibilidad de que un paciente se sensibilice a un antihistamínico H1 es muy remota, cuando lo hace, el tipo de reacción suele tener las características de las reacciones fotoalérgicas.

### 3. ¿Qué pruebas se utilizan para identificar el potencial de fotosensibilización de los fármacos?

De cara a tomar medidas preventivas o de tratamiento con los fármacos que son fotosensibilizadores químicos sería necesario conocer su absorción ultravioleta y espectro de acción, pero de momento no se tiene esta información con la mayoría de los fármacos<sup>6,10</sup>. Actualmente se encuentra en fase de borrador los requisitos que las autoridades sanitarias europeas y norteamericanas van a exigir para comprobar la fototoxicidad de un fármaco antes de su comercialización.

A pesar de este vacío legislativo algunos investigadores están desarrollando diseños experimentales para demostrar el grado de efecto fotosensibilizante de los fármacos, la longitud de onda de luz con la que aparece y la duración del efecto de la fotosensibilización. Los fármacos que se eligen para estos estudios son aquellos que se considera que pueden ser fotosensibilizadores, bien porque se han observado casos de fotosensibilización en pacientes con otros fármacos de ese mismo grupo<sup>10,11</sup>, o con ese mismo fármaco<sup>12</sup>.

En las pruebas "in vitro" que se han desarrollado para identificar el potencial fototóxico de los fármacos, se utilizan cinco modelos diferentes: 1) *Candida albicans*, 2) fotohemólisis, 3) destrucción de histidina por fotosensibilidad, 4) inhibición de la síntesis de ADN en linfocitos humanos y 5) muerte de los macrófagos peritoneales de ratón por fotosensibilización<sup>12,10,11</sup>. Además se realizan estudios en voluntarios sanos a los que se administra el fármaco y se les expone a distintas longitudes de onda de luz monocromática<sup>12,10,11,13</sup>.

Estos estudios permiten identificar el potencial fototóxico de los fármacos, pero no los fármacos que pueden dar lugar a reacciones fotoalérgicas, para los que hay que utilizar otro tipo de estudios<sup>14,15</sup>.

En cualquier caso los resultados negativos de los estudios "in vitro" e "in vivo" no excluyen que un paciente pueda presentar una reacción de fotosensibilidad cuando se expone a ese fármaco, de hecho con piroxicam no se ha observado la fotosensibilización en voluntarios o en

animales de experimentación, aunque puede producirla en algunos pacientes. Una de las razones puede ser que el agente fototóxico sea un metabolito de piroxicam que se formaría en los individuos que sufren fotosensibilización (esto se ha demostrado en ratón y cultivos celulares), otra razón sería que cause fotoalergia en vez de fototoxicidad<sup>8,16</sup>.

### 4. ¿Cómo se diagnostican las reacciones de fotosensibilidad por fármacos?

En el diagnóstico de una reacción de fotosensibilidad por un fármaco es fundamental recoger la información sobre la secuencia temporal entre la exposición al(os) fármaco(s) y a la luz solar y la aparición de las lesiones, además de examinar el tipo y localización de éstas. Cuando existe información de que una nueva exposición del paciente al fármaco reproduce los síntomas también apoya la relación causal. En ocasiones y dependiendo de la severidad o duración de las lesiones, pueden realizarse pruebas complementarias como la biopsia cutánea y/o pruebas dirigidas a determinar el grado de hipersensibilidad del paciente. Las pruebas de fotosensibilidad que se realizan al paciente sólo se requieren cuando no está clara la etiología de la reacción o cuando se necesita clasificar el espectro de fotosensibilidad del paciente de cara a establecer la fotoprotección más adecuada.

El diagnóstico diferencial entre una reacción fototóxica y una reacción fotoalérgica es difícil porque los síntomas y signos clínicos pueden superponerse, y porque algunos fármacos pueden producir ambos tipos de reacción.

A continuación se comentan algunas de las características diferenciales de las reacciones fototóxicas y fotoalérgicas<sup>2,3,4,5</sup>.

Las reacciones fototóxicas pueden aparecer con la primera exposición al fármaco, el período de latencia es corto (unos minutos o pocas horas tras la exposición a la luz). La frecuencia e intensidad de la reacción es proporcional a la dosis administrada. Las lesiones cutáneas aparecen en áreas expuestas a la luz, en general son similares a quemaduras. Las alteraciones morfológicas que se encuentran en la histología obtenida de la biopsia cutánea son signos de necrosis epidérmica, separación dermo-epidérmica y un infiltrado linfocitario escaso y superficial en dermis.

Para que aparezca una reacción fotoalérgica se requiere que exista historia de contacto con el fármaco en una ocasión previa a la que desencadena la reacción en el paciente. Las lesiones cutáneas aparecen generalmente después de 5 a 10 días de exposición continuada, de forma similar a la dermatitis de contacto, aunque pueden aparecer en las primeras 24-48 horas cuando hay una reexposición al fármaco y a la luz. La aparición de las

lesiones no depende de la dosis y pueden aparecer con niveles de exposición a la luz más bajos que las reacciones fototóxicas. La distribución de las lesiones está peor delimitada que en las reacciones fototóxicas, pudiendo extenderse a zonas no expuestas a la luz. Muestran una morfología más variada pudiendo ser eritematosas, eczematosas, urticariformes o papulovesiculares. La apariencia histológica de las lesiones es de espongiosis epidérmica, edema de la dermis papilar e infiltrado linfocitario profundo.

Las pruebas de fototoxicidad requieren la exposición de la espalda del paciente a simuladores monocromáticos de luz solar haciendo un barrido de distintas longitudes de onda y distintas intensidades de irradiación lumínica que va a permitir comparar la dosis mínima que produce eritema con la exposición al fármaco y sin la exposición al fármaco<sup>2, 17, 18</sup>. Las pruebas de fotoalergia utilizan fuentes de luz artificial y un grupo de fotoantígenos aplicados a la piel seguido de pruebas de "photopatch", lo que permite identificar los agentes a los que la persona es hipersensible<sup>14</sup>.

### 5. ¿Cómo evolucionan los pacientes que presentan reacciones de fotosensibilidad por fármacos?

Las reacciones que aparecen por fototoxicidad (las más frecuentes) generalmente revierten en los siguientes 2 a 7 días después de suspender la administración del fármaco<sup>2</sup>. En algunos pacientes que desarrollan fotosensibilidad con fármacos fototóxicos, como la quinina o las tiazidas, la fotosensibilidad puede persistir durante meses después de suspender el fármaco, pero esto no significa que se desarrolle una reacción persistente a la luz como se observa en la dermatitis por fotosensibilidad<sup>12,19</sup>. En un estudio realizado con pacientes diagnosticados de fotosensibilidad a benoxaprofeno (un antiinflamatorio no esteroideo), que años después de la retirada de este fármaco seguían presentando este fenómeno, se encontró que en estos pacientes la causa más probable de que siguiesen presentando fotosensibilidad era la ingesta de otros medicamentos que también pueden producirla<sup>17</sup>.

Sin embargo, los pacientes que presentan reacciones de fotosensibilidad de tipo fotoalérgico pueden permanecer sensibles a la luz incluso años después de suspender la exposición al producto fotoalérgico<sup>2,20</sup>.

Cuando aparece fotosensibilidad a un fármaco la actitud que se toma suele ser suspender su administración oral o su administración tópica, pero cuando por la enfermedad del paciente se considera necesario seguir utilizándolo, el paciente debe evitar la exposición a la luz solar o bien aplicar cremas fotoprotectoras como el óxido de zinc. No hay que olvidar que algunos de los componentes de las cremas protectoras solares pueden producir fotosensibilidad en determinados pacientes, entre ellos se ha descrito con aminobenzoico, cinamatos y benzofenonas.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 FÉLIX, RH. and SMITH, AG. "Skin disorders". In *Textbook of Adverse Drugs Reactions* (4th edn). Davies, DM. ed., pp. 491-534. Oxford University Press, New York, 1991.
- 2 BEASLEY, S., ARAUJO, OE., Flowers. Drug induced photosensitivity: a clinical review. *J. Pharm. Technology*, 1996; 12: 52-7.
- 3 FERGUSON, SJ. Drug-induced photosensitivity. *Can. Pharm. J.*, vol. 118, iss 4, pág. 166-178 (1985).
- 4 WECK, AL. Immunopathological Mechanisms and Clinical Aspects of Allergic Reactions to Drugs. In *Handbook of Experimental Pharmacology*. Weck, AL. and Bundgaard, H. eds. Springer-Verlag, Berlín, 1983, pp. 75-133.
- 5 ALLEN, JE. Drug induced photosensitivity. *Clin. Pharmacology*, 1993; 12: 580-587.
- 6 GONZÁLEZ, E., GONZÁLEZ, S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses and sunscreens. *J. Am. Acad. Dermatology*, 1996; 35: 871-885.
- 7 MORIMOTO, K., KAWADA, A., HURAMA, M. et al. Photosensitivity from pyridoxine hydrochloride (vitamin B6). *J. Am. Acad. Dermatology*, 1996; 35: 304-5.
- 8 KOICHEVAR, IE. Phototoxicity of Nonsteroidal Inflammatory Drugs. Coincidence or specific mechanism? *Arch Dermatol*, 125: 824-6.
- 9 STRICKERS. Skin reactions to Terfenadine. *Br. Med. J.* 1986; 293: 536.
- 10 FERGUSON, J., JOHNSON, BE. Clinical and laboratory studies of the photo sensitizing potential of norfloxacin, a 4-quinolone broad-spectrum antibiotic. *Br. J. Dermatol.*, 1993; 128: 285-295.
- 11 FERGUSON, J., JOHNSON, BE. Ciprofloxacin-induced photosensitivity: in vitro and in vivo studies. *Br. J. Dermatol.*, 1990; 123: 9-20.
- 12 FERGUSON, J., ADDO, HA., JOHNSON, BE., Frain-Bell. Quinine induced photosensitivity: clinical and experimental studies. *Br. J. Dermatol.*, 1987; 117: 631-640.
- 13 DIFFEY, BL., DAYMOND, TJ. Airgreaves H. Phototoxic reactions to piroxicam, naproxen and tiaprofenic acid. *Br. J. Rheumatol.*, 1983; 22: 239-242.
- 14 HOLZE, E., NEUMANN, N., HAUSEN, B. et al. Photopatch testing: the 5-year experience of the German, Austrian, and Swiss photopatch test group. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991; 25: 59-68.
- 15 GUIDICI PAULA, A., MAGUIRE, HC. Experimental photoallergy to systemic drugs. *J. Invest. Dermatol.* 1985; 85: 207-211.
- 16 KOICHEVAR, IE., MORRISON, WL., LAMM, JL. Possible Mechanism of Piroxicam-induced photosensitivity. *Arch. Dermatol.*, 1986; 122: 1283-87.
- 17 FRAIN-BELL, W. A study of persistent photosensitivity as a sequel of the prior administration of the drug benoxaprofen. *Br. J. Dermatol.*, 1989; 121: 551-562.
- 18 JOHNSON, BE., MACKENZIE, LA. Techniques used in the study of the photodermatoses. *Sem. Dermatol.*, 1982; 1: 217-31.
- 19 ADDO, HA., FERGUSON, J., FRAIN-BELL, W. Thiazide-induced photosensitivity: a study of 33 subjects. *Br. J. Dermatol.*, 1987; 116: 749-760.
- 20 ADDO, HA. Frain-Bell, W. Persistence of allergic contact sensitivity in subjects with photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome. *Br. J. Dermatol.*, 1987; 117: 555-559.

## 2. NOTICIAS SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

### 2.1. Vigabatrina (Sabrilex®) y defectos del campo visual (06/06/2000)

El antiepiléptico vigabatrina (nombre comercial SABRILEX) se autorizó en España en julio de 1992. Su perfil de seguridad se vio profundamente alterado a raíz de la publicación de los tres primeros casos documentados de defectos del campo visual (DCV) (*British Medical Journal*, 1997, 314: 180-181), a los que se han venido sumando los recogidos por los sistemas de notificación espontánea y a través de estudios retrospectivos. Actualmente la prevalencia de trastornos del campo visual se ha estimado en un 30% de los pacientes tratados, y la lesión consiste en una reducción concéntrica del campo visual bilateral de localización preferentemente nasal. Esta lesión es asintomática hasta que alcanza un grado tal que interfiere con las actividades diarias del paciente. La evidencia disponible sugiere que los DCV pudieran ser irreversibles incluso tras la suspensión de vigabatrina. En mayo de 1999, se revaluó la relación beneficio-riesgo de este producto en Europa, llegándose a las siguientes conclusiones:

#### *Indicaciones*

La utilización del medicamento sólo está justificada:

En combinación con otros fármacos antiepilépticos, en el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria, es decir, en la que otras combinaciones de fármacos han mostrado ser inadecuadas o mal toleradas.

En monoterapia, en el tratamiento de los espasmos infantiles (síndrome de West).

#### *Condiciones de prescripción*

El tratamiento con vigabatrina solamente deberá ser iniciado por un especialista en epilepsia, neurología o neurología pediátrica. El seguimiento del tratamiento deberá practicarse bajo la supervisión de un especialista en epilepsia, neurología o neurología pediátrica.

#### *Controles periódicos obligatorios*

Los pacientes deben ser sometidos a exámenes oftalmológicos periódicos. En concreto, se recomienda la realización de una campimetría antes de iniciar el tratamiento y repetirla a intervalos de seis meses a lo largo de todo el tratamiento. Para pacientes muy jóvenes o adultos incapaces de cooperar, existe la posibilidad de realizar una electroretinografía o la técnica basada en potenciales evocados visuales.

La ficha técnica del producto se modificó convenientemente en diciembre de 1999, y fue distribuida junto con una carta informativa por el laboratorio farmacéutico titular de la autorización de comercialización. Ante la frecuencia y gravedad de los trastornos del campo visual asociados con vigabatrina, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, considera necesario insistir en la necesidad de que se respeten las indicaciones autorizadas y que los pacientes actualmente en tratamiento sean sometidos a los exámenes oftalmológicos que se recomiendan en la ficha técnica. Este control constituye en la actualidad la única medida disponible para la detección precoz de los DCV.

Este Comité continuará evaluando la relación beneficio-riesgo del producto, e informará puntualmente a médicos y pacientes sobre cualquier acción o iniciativa que pudiera adoptarse.

Esta información está disponible en la página de internet de la Agencia Española del Medicamento:

[www.msc.es/agemed/princip.htm](http://www.msc.es/agemed/princip.htm)

### 2.2. Nota informativa sobre Cisaprida (21/07/2000)

#### **Restricción de las indicaciones terapéuticas autorizadas. Inclusión dentro de la categoría de Diagnóstico Hospitalario.**

Cisaprida es un agente procinético que se autorizó en España en 1989. Sin embargo, la evidencia acumulada desde 1995 sobre su potencial arritmogénico ha puesto en entredicho el balance beneficio-riesgo del producto.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento, sometió este tema a discusión en el transcurso de sus dos últimas reuniones plenarias de los meses de abril y junio. Tras evaluar la evidencia científica dispo-

nible, el CSMH considera que las únicas indicaciones terapéuticas en las que el balance beneficio-riesgo del producto permanece favorable son las siguientes:

- Adultos: trastornos severos de la motilidad gastrointestinal (gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal) en pacientes que no toleren o no responden a otras alternativas terapéuticas.
- Niños: cuadros graves de reflujo gastroesofágico en los que todas las medidas disponibles hayan fracasado.

Esta restricción de las indicaciones se suma a otras medidas ya acordadas con anterioridad por la Agencia Española

del Medicamento, de entre las que destaca la necesidad de realizar un electrocardiograma, junto con la determinación de niveles séricos de electrolitos y de funcionalidad renal, antes de administrar cisaprida a pacientes en los que se haya confirmado, o se sospeche, la existencia de factores de riesgo para la aparición de arritmias y se considere necesario este tratamiento.

Asimismo, y dadas las especiales características de los cuadros clínicos para los que se reserva la utilización de cisaprida, se ha considerado conveniente incluir a las especialidades farmacéuticas afectadas dentro de la categoría de Diagnóstico Hospitalario.

En la actualidad todos los Laboratorios titulares afectados están procediendo a modificar sus respectivas fichas técnicas y prospectos para incorporar las nuevas indicaciones terapéuticas autorizadas. A lo largo de los próximos días

esta nueva ficha técnica, acompañada de una carta informativa, se hará llegar a los profesionales sanitarios.

Las especialidades farmacéuticas autorizadas en España en cuya composición entra a formar parte el principio activo cisaprida son: Prepulsid® (Janssen-Cilag, S.A.), Arcasin® (Dr. Esteve, S.A.); Fisiogastrol® (Salvat), Kelosal® (Ipsen Pharma), Kinet® (Solvay-Farma S.A.), Trautil® (Cepa) y Cisaprida Merck® (Merck Farma y Química S.A.).

Por último se recuerda que, al igual que para cualquier otro fármaco comercializado, toda sospecha de reacción adversa detectada en el transcurso de un tratamiento con cisaprida debe ser puesta en conocimiento del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Esta información está disponible en la página de internet de la Agencia Española del Medicamento: [www.msc.es/agemed/princip.htm](http://www.msc.es/agemed/princip.htm)

### 2.3. Nefropatía irreversible por utilización de especies vegetales de *Aristolochia spp.*

**En España no existe ninguna especialidad farmacéutica que contenga en su composición la especie vegetal del género *Aristolochia*. La Agencia Española del Medicamento ha considerado de interés sanitario publicar la siguiente nota informativa.**

Desde el principio de los años 90 se ha reiterado la notificación de episodios de alteraciones renales, en muchos casos irreversibles, como carcinomas uroteliales y fibrosis renales intersticiales, en personas que utilizaron preparados que contenían especies vegetales del género *Aristolochia spp.* En unas ocasiones en mezclas con otras plantas y con fármacos en terapias adelgazantes, y en otras ocasiones para eczemas o dolores abdominales inespecíficos.

En algunos casos la ingestión fue accidental, como sucedió en Bélgica entre los años 1990 y 1992<sup>1</sup>, ya que se ingirió por error la planta *Aristolochia fangji* en lugar de *Stephania tetrandra*, en asociaciones de fármacos adelgazantes. En otras ocasiones se utilizaron especies vegetales de *Aristolochia manshuriensis* en lugar de *Clematis armandii*, *C. montana* o *Akebia quinata*, ya que estas cuatro especies vegetales reciben la misma denominación china de *Mu Tong*. Se han publicado casos similares en Francia<sup>2</sup>, Japón<sup>3,4</sup>, Reino Unido<sup>5</sup> y Taiwan<sup>6</sup>. Por otra parte, estas cuatro especies son similares en que contienen ácido aristolóquico. Adicionalmente, en otro episodio, se utilizaron especies autóctonas de aristoloquia, como en un caso publicado<sup>7</sup> de fibrosis renal intersticial rápidamente progresiva, sucedido en Cataluña con la especie *Aristolochia pistolochia L.*

Los cuadros de nefropatía y enfermedad renal terminal asociados con el uso de estas especies vegetales que contienen ácidos aristolóquicos, han requerido en algunos casos la implantación de diálisis o trasplante renal. Las biopsias de algunos de estos pacientes mostraban una pérdida masiva de túbulo corticales con fibrosis intersticial, cuadro característico de nefropatía que se ha denominado, a veces en la literatura, como **“nefropatía por plantas chinas”** (“Chinese herbs nephropathy”).

La dosis acumulada de aristoloquia fue un factor de riesgo significativo para el carcinoma urotelial, ya que dosis totales de más de 200 g de planta se asociaban con un riesgo mayor de carcinoma urotelial. Los ácidos aristolóquicos son un conjunto de derivados nitrofenantrénicos conocidos por su potente acción carcinogénica en ratas, y por sus propiedades mutagénicas en modelos bacterianos y con mamíferos. Asimismo, se han detectado aductos (complejos) con ADN, formados por metabolitos de ácido aristolóquico (aristolactamas) en muestras de riñones de pacientes en los que se han realizado trasplantes renales.

La familia de las Aristoloquiáceas comprende más de 400 especies de plantas herbáceas o leñosas. Su distribución es amplia, como su utilización en forma de remedios tradicionales, recibiendo nombres comunes en China, Japón, en medicina Ayurvédica (India), pero también son plantas autóctonas en Europa. Así, las cinco especies medicinales citadas en el libro de Pio Font Quer<sup>8</sup> se distribuyen por toda España de forma irregular, principalmente en la zona catalana, lugar en donde sucedió el caso notificado en España.

Con motivo de lo descrito anteriormente y en virtud de la Orden de 3 de octubre de 1973, y del artículo 42 de la Ley del Medicamento, debe tomarse como medida la de:

#### Impedir la venta, suministro e importación de:

a) todas las especies, o sus derivados galénicos, del género *Aristolochia*.

b) las especies vegetales siguientes, o sus derivados galénicos, que pueden contener ácidos aristolóquicos o ser confundidas con especies de *Aristolochia*:

*Akebia spp.*  
*Asarun spp.*  
*Bragantia spp.*  
*Clematis spp.*  
*Cocculus spp.*  
*Diploclisia spp.*  
*Menispermum spp.*  
*Saussurea lappa*  
*Sinomenium acutum*  
*Stephania spp.*  
*Vladimiria souliei*

c) así como de cualquier preparado manufacturado en el que se indique en su etiquetado que contiene plantas medicinales con los nombres comunes <sup>9</sup> “**Mu Tong**”, “**Fangji**”

o “**Fang Ji**”, o una planta de las especies vegetales descritas en los apartados a) y b) anteriores.

#### Referencias:

- <sup>1</sup> NORTIER, J.L., et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). N. Engl. J. Med., 2000; 342: 1686-92.
- <sup>2</sup> POURRAT, J., et al. Nephropatie associée à des herbes chinoises: 2 cas. Presse Med., 1994; 23: 1669-70.
- <sup>3</sup> TANAKA, A., et al. Chinese herbs nephropathy in the Kansai area: a warning report. Jpn. J. Nephrol., 1997; 39:438-40.
- <sup>4</sup> TANAKA, A., et al. Traditional remedy-induced Chinese herbs nephropathy showing rapid deterioration of renal function. Jpn. J. Nephrol., 1997; 39: 794-7.
- <sup>5</sup> LORD, G.M., et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. Lancet, 1999; 354: 481-2.
- <sup>6</sup> YANG, C.S., et al. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. Am. J. Kidney Dis., 2000; 35: 313-8
- <sup>7</sup> PEÑA, J.M., et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis due to a chronic intake of a herb (*Aristolochia pistolochia*) infusion. Nephrol Dial. Transplant., 1996; 11: 1359-60.
- <sup>8</sup> FONT QUER, P. Plantas Medicinales. El Dioscórides renovado. Familia 43ª. Aristolochiáceas. Madrid: Labor, 1976, páginas 193-7.
- <sup>9</sup> CHANG HUANG, K. The Pharmacology of Chinese Herbs. London: CRC Press, 1993.

## 2.4. Discrasias sanguíneas (pancitopenia, anemia aplásica) en pacientes tratados con ENBREL® (etanercept) (03/10/2000)

El CPMP, comité científico de la Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos (EMA), ha informado de la aparición de cuadros de discrasias sanguíneas, tales como pancitopenia y anemia aplásica, algunos con resultado mortal, en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept.

Etanercept (ENBREL) es un receptor recombinante humano del factor de necrosis tumoral que se une biológicamente al TNF y lo inactiva. ENBREL está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa del adulto cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo metotrexato (excepto si está contraindicado), ha sido inadecuada, y para el tratamiento de artritis crónica juvenil poliarticular activa en niños de 4 a 17 años, con una respuesta inadecuada o que hayan presentado intolerancia al metotrexato.

Desde su comercialización se estima que en el mundo unos 80.000 pacientes han sido tratados con el fármaco, pero sólo un limitado número de ellos lo están actualmente en la UE (aproximadamente 5.500).

De un total de diez notificaciones de discrasias sanguí-

neas recibidas tras la comercialización, tres corresponden a casos de anemia aplásica y siete a casos de pancitopenia. Cinco de los 10 casos tuvieron un resultado mortal debido a un cuadro de sepsis. En la mayoría de los casos hubo un estrecha relación temporal entre el inicio del tratamiento con etanercept y la aparición de la alteración hematológica (rango entre 2 semanas a 5 meses). Dado que etanercept ha sido comercializado recientemente, la experiencia clínica es todavía limitada. Por tanto, no puede descartarse el que aparezcan este tipo de efectos tras periodos más prolongados de exposición. En algunos pacientes que desarrollaron pancitopenia se informó de la reciente o concomitante exposición con otros fármacos antirreumáticos con efectos mielosupresores conocidos o sospechados, tales como metotrexato, leflunamida, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida o azatioprina; algunos pacientes no tenían antecedentes claros de alteraciones hematológicas.

Después de revisar la información anterior la EMA quiere llamar la atención sobre lo siguiente:

- En pacientes con artritis reumatoide tratados con ENBREL se han comunicado casos de pancitopenia y

anemia aplásica, algunos con resultado mortal, raramente (menos de 1 caso por 1.000 pacientes tratados con el fármaco) y muy raramente (menos de 1:10.000), respectivamente.

- Debe tenerse especial precaución en pacientes que vayan a ser tratados con ENBREL y tengan antecedentes de discrasia sanguínea.
- Debe informarse a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas sugerentes de discrasia sanguínea o infecciones (p. ej. fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben ENBREL, deben consultar con un médico inmediatamente.
- Tales pacientes deben ser estudiados urgentemente, incluyendo un hemograma completo.

- Si se confirman las discrasias sanguíneas, ENBREL deberá suspenderse.

Esta información ha sido incorporada en la ficha técnica del fármaco (secciones 4.4 “Precauciones especiales para el uso” y 4.8 “Efectos no deseados”), y en las secciones correspondientes del prospecto (secciones “Tenga especial cuidado con ENBREL” y “Posibles efectos adversos”).

Esta información está disponible en la página de internet de la EMEA:

[www.eudra.org/humandocs/PDFs/PS/2747800en.pdf](http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/PS/2747800en.pdf)

También se ha producido información en la Food and Drug Administration (FDA), disponible en:

[www.fda.gov/medwatch/safety/2000/enbrel2.htm](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/enbrel2.htm)

### **Reacciones adversas que deben ser notificadas:**

- ✓ **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.**
- ✓ **Para todos los medicamentos:**
  - Reacciones graves, es decir, que determinen 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 de Redacción:**

Dra. Carmen Esteban Calvo, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz y Dr. Jesús Frías Iniesta.

### **¡NOTA IMPORTANTE!**

NUEVA DIRECCIÓN DEL CENTRO:  
C/ O'Donnell 50, 2ª planta - 28009 MADRID  
Teléfs. 915 867 691 / 640  
Fax 915 867 675  
Correo electrónico: cfv.cm@comadrid.es



**Comunidad de Madrid**



Agencia Española del Medicamento  
Ministerio de Sanidad y Consumo

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