

# FARMACOVIGILANCIA

ANNA NADAL

Centro de Información del Medicamento del COF de Barcelona.

## Fexofenadina: ¿alteraciones del ritmo cardíaco?

La fexofenadina es el metabolito activo de la terfenadina. Actúa como antagonista competitivo de los receptores  $H_1$  de la histamina y se utiliza en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional. Su comercialización en España es relativamente reciente y se le considera un antihistamínico de segunda generación, ya que a dosis terapéuticas no atraviesa la barrera hematoencefálica (por consiguiente, no actúa sobre el sistema nervioso central) y no produce sedación, en comparación con los antihistamínicos de primera generación.

En condiciones normales, la terfenadina se metaboliza rápidamente en el hígado, a través del citocromo P450, transformándose en un metabolito activo, la fexofenadina, con propiedades antihistamínicas pero sin efectos sobre la repolarización cardíaca. Sin embargo, cuando la terfenadina se administra a dosis altas o su metabolismo hepático resulta disminuido a causa de una insuficiencia hepática o de la interacción con otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica, su concentración plasmática se eleva y pueden registrarse alteraciones del ritmo cardíaco como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular polimórfica (torsades de pointes) y fibrilación.

La fexofenadina se excreta inalterada mayoritariamente por la heces (80%) y por la orina (10%). Menos del 5% de la dosis se metaboliza en el hígado: alrededor del 0,5-1,5% a través del citocromo P450, dando un metabolito inactivo, y cerca del 3,5% a través de una vía metabólica no relacionada con el citocromo P450, dando un derivado metil éster de la fexofenadina.

Según la información de la que se dispone, todo indica que la fexofenadina ofrece los beneficios terapéuticos de la terfenadina, evitando los riesgos cardiotoxicos y las interacciones de ésta, por lo que se le considera una alternativa relativamente segura a la terfenadina.

La evaluación clínica de la fexofenadina no ha puesto de manifiesto la presentación de modificaciones en el intervalo QT con el uso concomitante de fármacos o patologías que aumenten las concentraciones plasmáticas de fexofenadina. No obstante, en marzo de 1999 se comunicó un caso de fibrilación ventricular asociado a la administración de fexofenadina.

La persona afectada fue un hombre de 67 años al que se le había detectado previamente una prolongación del intervalo QT mediante electrocardiograma (ECG) y sin otros antecedentes familiares, que tuvo que ser hospitalizado a causa de un síncope. Estaba en tratamiento desde hacía 2 meses, con fexofenadina (180 mg/día) como única medicación. No presentaba ninguna alteración electrolítica y el ECG mostró una prolongación del intervalo QT (0,532 segundos). La suspensión de la fexofenadina fue seguida de una disminución del intervalo QT a 0,489 segundos. Cuando 5 días más tarde se instauró de nuevo el tratamiento con fexofenadina, se produjo una taquicardia ventricular que evolucionó hacia una fibrilación ventricular que pudo ser controlada; el intervalo QT aumentó de nuevo a 0,512 segundos. Tras una nueva retirada del fármaco, se redujo a 0,482 segundos.

El Centro de Farmacovigilancia de Upsala (Suecia), que recopila las notificaciones espontáneas de efectos adversos notificadas a las agencias nacionales de farmacovigilancia en el marco de un programa internacional promulgado por la Organización Mundial de la Salud, había recibido, en julio de 1999, 8 notificaciones de alteraciones del ritmo ventricular o de prolongación del intervalo QT relacionadas con fexofenadina.

Aunque los datos todavía sean limitados, sería prudente limitar o controlar la prescripción y la dispensación de fexofenadina en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT u otros factores que favorezcan el riesgo de torsades de pointes (hipocaliemia, bradicardia). La valoración clínica inicial de un medicamento no puede garantizar la inexistencia de efectos secundarios raros en determinados pacientes.

### Fexofenadina. Efecto adverso: ¿alteraciones del ritmo cardíaco?

#### Vía de administración

Oral

#### Dosis

Terapéutica

#### Efecto observado

Prolongación del intervalo QT  
Alteraciones del ritmo ventricular

#### Presentación

Muy rara

#### Observaciones

Controlar pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT u otros factores que favorezcan el riesgo de alteraciones del ritmo ventricular

#### Bibliografía general

- American Society of Health System Pharmacists. Bethesda: AHFS Drug Information, 1999.  
Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid: Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 1999.

Gonzalez MA, Estes KS. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36 (5): 292-300.

LRP. Troubles graves du rythme cardiaque sous fexofénadine? *La Revue Prescrire* 1999; 19 (199): 681.

## Nifedipino: hiperplasia gingival

Uno de los efectos adversos más comunes en la terapia con antagonistas del calcio es la hiperplasia gingival. La nifedipino es la que más frecuentemente se ha relacionado con este desarrollo anormal de las encías, aunque otros antagonistas del calcio también inducen su aparición. En un estudio controlado a simple ciego con 115 pacientes varones geriátricos, la incidencia de hiperplasia gingival fue del 38% con nifedipino, 21% con diltiazem y 19% con verapamilo. En pacientes adultos y pediátricos sometidos a trasplante renal y tratados con nifedipino, además de otros fármacos que pueden potenciar el efecto adverso (por ejemplo, ciclosporina), se detectó hiperplasia gingival en el 44% de los adultos y en el 27% de los niños.

La hiperplasia gingival asociada a nifedipino fue comunicada por primera vez en 1984. Es característico su desarrollo en la mucosa labial de los dientes anteriores inferiores y superiores, mientras que nunca se localiza en zonas no dentadas. La mucosa se observa roja, tersa y brillante, sin que resulte dolorosa a la palpación y con sangrado fácil.

La revisión de los datos estadísticos disponibles concernientes a los antagonistas del calcio e hiperplasia gingival pone de manifiesto que la mayoría de las notificaciones hacen referencia a pacientes de edad próxima a los 50 años, tratados con el fármaco a causa de infarto de miocardio, dolor anginoso, hipertensión esencial o síndrome de Raynaud. La alteración puede aparecer tan sólo un mes después del inicio del tratamiento o demorarse hasta 2 años. Se ha descrito un caso en el que la deformidad se detectó por primera vez tras un incremento de la dosis después de 12 años de tratamiento con nifedipino.

En la actualidad, se desconoce el mecanismo que causa su aparición. Tampoco se ha hallado respuesta a la cuestión de por qué aparece en unos pacientes y en otros no. Algunas fuentes opinan que existe una relación entre la dosis y la aparición del efecto adverso, mientras que otras consideran que la dosis y la duración de la terapia son factores independientes, no responsables de la alteración. El índice de placa dental y del sangrado

### Nifedipino. Efecto adverso: hiperplasia gingival

#### Vía de administración

Oral

#### Dosis

Terapéutica

#### Frecuencia de aparición

Variable

#### Factores de riesgo relacionados

Dosis y duración de la terapia

Índice de placa dental, de sangrado y de inflamación de las encías

Mala higiene oral

Administración concomitante de otros fármacos que potencian el efecto

#### Prevención y tratamiento

Medidas de higiene oral

Reducción o suspensión del fármaco

Intervención quirúrgica de las zonas afectadas

de las encías, así como su inflamación, constituyen factores que se han relacionado positivamente con su aparición.

El tratamiento de la hiperplasia se ha basado tradicionalmente en la reducción o suspensión del fármaco o en la intervención quirúrgica de las zonas afectadas. Más recientemente, se ha observado que la eliminación diaria de la placa dental, junto con la aplicación de un colutorio de clorhexidina, son medidas que inciden muy positivamente en su evolución. Es necesario hacer estudios bien diseñados, con un número significativo de pacientes, para poder determinar la eficacia de las medidas de higiene oral en la prevención o tratamiento de la hiperplasia gingival.

Es aconsejable informar a los pacientes que siguen un tratamiento crónico con nifedipino sobre la importancia de una correcta higiene bucal, así como aconsejarles que consulten a su médico o dentista en caso de que se sospeche o se detecte la hiperplasia. □

#### Bibliografía general

Bokor-Bratiyc M, Vuycckviyc N, Selakoviyc S. Gingival hyperplasia during treatment with nifedipine. *Med Pregl* 1998; 51 (9-10): 445-448.

Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol* 1999; 70 (1): 63-67.

Lee A, Morris J. Drug-induced gastrointestinal disorders. *The Pharmaceutical Journal* 1997; 258: 742-746.

Micromedex Healthcare Series. Englewood, Colorado (EE.UU.): Micromedex (exp. 31-12-99).