

Hipersensibilidad al aroma de melocotón como excipiente

Hypersensitivity to prune aroma as an excipient

Sr. Director:

Es bien conocido que los excipientes son los componentes del medicamento diferentes al principio activo (sustancia responsable de la actividad farmacológica). Los excipientes se utilizan para conseguir la forma farmacéutica deseada (soluciones, cápsulas, comprimidos, etc.) y facilitan la preparación, conservación y administración de los medicamentos. Los colorantes, los conservantes, las sustancias aromáticas, los diluyentes, los compuestos que se utilizan para recubrir las cápsulas o los reguladores de pH son algunos ejemplos que se utilizan en la formulación de los medicamentos. Aunque los excipientes se consideran sustancias sin actividad farmacológica, algunos de ellos pueden producir alergias, intolerancias digestivas o reacciones cutáneas en pacientes susceptibles. Por este motivo, el Artículo 34 del Real Decreto 1345/2007 dispone que, en la declaración de la composición del medicamento del etiquetado, se incluyan los excipientes de declaración obligatoria cuyo conocimiento resulte necesario para una correcta administración y uso del medicamento. Los excipientes de declaración obligatoria se irán actualizando conforme a los avances científicos y técnicos y de acuerdo con lo que se establezca en la Unión Europea¹. De la misma forma, el programa de notificación de reacciones adversas a medicamentos por «tarjeta amarilla» solicita que se incluya el «nombre» de todos los medicamentos que está tomando el paciente para discernir si la reacción adversa (RA) es debida al principio activo o a los excipientes.

Comunicamos un caso de reacción de hipersensibilidad relacionada con el aroma de melocotón como excipiente de Rivotril® solución en un paciente con hipersensibilidad previa al melocotón. Rivotril® solución es un medicamento cuyo principio activo es clonazepam y entre sus componentes añadidos contiene aroma de melocotón². No hay ningún caso como este descrito en la bibliografía (estrategia de búsqueda con los términos: peach extract, prunus scent, adverse effect, rivotril, drug, excipient; bases de datos: Pubmed, Cochrane Library Plus, UpToDate; restricciones: idiomas castellano e inglés). La RA ha sido notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).

Se trata de una mujer de 54 años con fibromialgia, hipersensibilidad a melocotón, frutos secos, cereales, lentejas, espinacas y soja, intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos, rinitis alérgica y urticaria colinérgica. Acude a consulta por prurito intenso generalizado, que ella misma relaciona con la toma de 15 gotas de Rivotril® solución para el tratamiento del insomnio, tras unas semanas de tomarlo. Los síntomas siempre aparecían minutos después de la toma del fármaco y mejoraban al administrar hidroxicina 25 mg por vía oral. Tras episodios repetidos de prurito, la paciente leyó el prospecto del fármaco, detectando en su composición aroma de melocotón. A continuación, retiró el fármaco y desaparecieron los síntomas. A las pocas semanas, tras un problema grave de insomnio, volvió a tomar Rivotril®

solución y sufrió un nuevo episodio de prurito. Actualmente la paciente ha retirado definitivamente el medicamento y niega prurito en ningún momento.

Según el algoritmo del SEFV³, la relación de causalidad es definida: a) secuencia temporal positiva; b) no existen casos descritos de reacción de hipersensibilidad al aroma de melocotón como excipiente, pero es bien conocido este tipo de reacción en pacientes con susceptibilidad especial al melocotón y exposición al mismo; c) mejoría tras la retirada; d) reexposición positiva, y e) aunque la paciente tenía urticaria colinérgica, no existía ninguna causa alternativa que explicara la relación temporal de la reacción.

La prevalencia de alergia a alimentos de origen vegetal en adultos es del 6%. En España, el melocotón es el alimento más frecuentemente asociado a reacciones alérgicas, relacionadas con la proteína «Pru p 3», perteneciente a la familia de proteínas de transferencia de lípidos, situadas en la piel del melocotón. Algunas de estas RA son graves y, además, se han observado reacciones cruzadas alérgicas hacia otros alimentos o pólenes⁴. Existen numerosas publicaciones sobre RA a excipientes de medicamentos. Una búsqueda bibliográfica en PubMed (fecha 29/enero/2013, con los términos MeSH «excipients» y «adverse effects»; período 30/enero/2012-30/enero/2013), reporta 27 publicaciones relacionadas con RA a excipientes de fármacos. No obstante, no se ha identificado ningún artículo sobre alergia a la esencia de melocotón como excipiente de cualquier medicamento.

Cada vez es mayor el uso de excipientes en la elaboración de fármacos. La impureza en la composición de los medicamentos es objeto de estudio internacionalmente⁵. La información sobre la composición de los medicamentos es importante en la práctica clínica diaria, pero la ausencia de datos en muchos casos en lo que a excipientes se refiere, supone un problema a la hora de elegir el mejor tratamiento para el paciente. Según la normativa actual de la Agencia Española del Medicamento, es obligatoria la declaración de los siguientes excipientes⁶: aceite de cacahuete, de soja, de bergamota-bergapteno, de ricino, de sésamo; ácido benzoico y benzoatos, ácido sórbico y sus sales, ácido bencílico; alcohol bencílico, cetosteárico y estearílico; almidón de arroz, maíz, patata, trigo, avena, cebada, centeno, triticale y sus derivados; aprotinina, aspartamo (E-951), azúcar invertido, bálsamo del Perú, cloruro de benzalconio, bronopol, butilhidroxianisol (E-320), butilhidroxitolueno (E-321), clorocresol, colorantes azoicos, compuestos mercuriales orgánicos, dimetilsulfóxido, etanol, fenilalanina, formaldehído (E-240), fructosa, galactosa, glicerol (E-422), glucosa, gluten, heparina, lactitol (E-966), lactosa, lanolina, látex, maltitol, isomaltita, manitol, parahidroxibenzoatos y sus ésteres, potasio, propilenglicol y sus ésteres y sales, sacarosa, sodio, sorbitol (E-420), sulfitos y xilitol (E-967).

Llama la atención que, a pesar de la elevada prevalencia de reacciones alérgicas al melocotón en adultos y la posibilidad de que puedan ser graves, no se incluya el aroma del melocotón como un excipiente de declaración obligatoria en España. Desconocemos si todos los medicamentos con melocotón como excipiente contienen este dato en su prospecto. Creemos que sería conveniente incluirlo como tal.

Bibliografía

1. Artículo 34 del Real Decreto 1345/2007. BOE n. 267 [consultado 29 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/07/pdfs/A45652-45698.pdf>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica Rivotril® solución [consultado 16 En 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=52333&formato=pdf&formulario=PROSPECTOS&file=prospecto.pdf>
3. Meyboom RHB, Royer RJ. Causality classification at pharmacovigilance centres in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1992;1:87-97.
4. Tordesillas L, Cuesta-Herranz J, González-Munoz M, Pacios LF, Compes E, García-Carrasco B, et al. T cell epitopes of the major peach allergen, Pru p 3: Identification and differential T-cell response of peach allergic and non-allergic subjects. *Moll Immunol.* 2009;46:722-8.
5. Osterberg RE, Demerlis CC, Hobson DW, McGovern TJ. Trends in excipient safety evaluation. *Int J Toxicol.* 2011;30:600-10.
6. Circular número 2/2008 de la AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf

Patricia Roth Damas^{a,*}, Mara Sempere Manuel^b, Cristina Vivas Maiques^a y Vicente Palop Larrea^c

^a *Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud de Almussafes, Departamento de Salud de la Ribera, Alzira, Valencia, España*

^b *Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud de Algemesi, Departamento de Salud de la Ribera, Alzira, Valencia, España*

^c *Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Ribera, Subdirección Asistencial, Departamento de Salud de la Ribera, Alzira, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: p.rothdamas@gmail.com
(P. Roth Damas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.04.012>

Respuesta a Idaptan® (trimetazidina): la panacea

Response to Idaptan® (trimetazidine): The panacea

Sr. Director:

Hemos leído con interés la carta al director de Sempere Manuel M et al.¹. Su relato en relación a trimetazidina y actuación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comienza en junio de 2012. Sin embargo, consideramos útil para los lectores informar que bastantes años antes de dicha fecha, la AEMPS ya tuvo noticias negativas en España sobre la seguridad de este medicamento. Así, en la reunión de 19 de mayo de 2004, el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), órgano de coordinación de la AEMPS y las comunidades autónomas en farmacovigilancia², trató entre otras la señal de trimetazidina y parkinsonismo, aprobándose que la señal se presentara al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) (órgano máximo asesor en farmacovigilancia de la AEMPS), lo que se realizó el 6 de octubre de 2004, dando audiencia al laboratorio fabricante (Servier), tal y como dispone el procedimiento español. La señal procedía de un neurólogo, J.F. Martí Massó^{3,4}. El acuerdo adoptado por el CSMH, que fue trasladado a la AEMPS y esta ejecutó, fue el de restringir las indicaciones de trimetazidina exclusivamente a angina de pecho y limitar las indicaciones ORL, eliminando las indicaciones en oftalmología. A este respecto cabe señalar que por aquellas fechas se consideraba que el 60% del consumo era en indicaciones ORL, 11% en oftalmología, 4% en cardiología y 25% en otras indicaciones, lo que corrobora el apodo de panacea mencionado en la carta de Sempere Manuel et al. Además, se modificaron las fichas técnicas en los apartados de

advertencias y reacciones adversas advirtiendo del riesgo de parkinsonismo. Posteriormente, se publicó la existencia de casos similares en Francia⁵. Sin embargo, tal y como describen acertadamente los autores, aún habrían de pasar varios años hasta que una agencia reguladora de medicamentos, precisamente la francesa, país en que radica la sede central del laboratorio fabricante, y no la española, que había sido la primera en tener datos, pidiera a la Agencia Europea del Medicamento un posicionamiento al respecto. Finalmente, se ha mantenido su indicación en angina de pecho, como terapia de 2.ª línea, eliminándose las indicaciones ORL, como ya antes se habían eliminado las oftalmológicas.

Este largo y tortuoso camino ilustra la situación de medicamentos con largos años en el mercado, los cuales se aprobaron cuando los requerimientos reguladores eran más laxos, con indicaciones universales (sin documentación que la avale), ante los que una agencia reguladora de medicamentos solo puede actuar por razones de seguridad y que sin embargo no disponen de información suficiente, debido a la elevada infranotificación. Compárese al respecto que según datos de una sola provincia (la misma del neurólogo), a partir de datos de prescripción con cargo al sistema público de salud, se estimaba en casi 2.500 los pacientes expuestos a trimetazidina en 2003 y, sin embargo, en la base de datos del SEFV únicamente había en esa fecha 82 notificaciones de sospecha de efectos adversos en toda España. ¿Es creíble que en 19 años solo 82 personas hubieran presentado efectos adversos relevantes a trimetazidina?

Compartimos lo dicho por los autores respecto a que «los pacientes y los profesionales sanitarios necesitan de administraciones y de agencias reguladoras de medicamentos que no permitan la comercialización y subvención (pública) de fármacos ineficaces» y aún añadiríamos nosotros... y que actúen de forma más ágil ante las evidencias de su inseguridad. No obstante, los profesionales sanitarios también tenemos nuestra parte de responsabilidad,