

BOLETIN

Número veintisiete. Octubre 2009. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 EDITORIAL

- 20 AÑOS DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- BISFOSFONATOS-FIBRILACION AURICULAR
- NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA POR MEDICAMENTOS
- IOMERON® (IOMEPROL). REACCIONES ADVERSAS AGUDAS

3 NOTIFICACIÓN DE EPISODIOS DE REACCIÓN ADVERSA EN OSABIDE PRIMARIA

4 NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHAS DE RAM

EDITORIAL

20 AÑOS DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

El mes de octubre se cumplen 20 años de la creación de la Unidad de Farmacovigilancia en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV). Cabría preguntarse si ello significa 20 años de Farmacovigilancia en la CAPV. Los que nos dedicamos profesionalmente a la Farmacovigilancia podemos tener la tentación de contestar afirmativamente, lo cual sería un error. La vigilancia de la seguridad de los medicamentos existe (antes y después de la creación de la Unidad de Farmacovigilancia) desde que, hace decenios, el desarrollo industrial produce la masiva irrupción de terapias farmacológicas en el tratamiento de las enfermedades, provocando que los profesionales sanitarios, inicialmente los médicos, observen con preocupación la aparición, en alguno de sus pacientes, de problemas que sospechan son causados por los medicamentos que toman. Ante dicho diagnóstico el comportamiento tradicional de los profesionales (que en muchos casos continúa vigente) ha sido contárselo a sus colegas de especialidad, tratarlo en las sesiones clínicas, y en ocasiones, comunicarlo en revistas biomédicas.

Entonces, ¿Qué aporta la existencia de un centro de recogida de sospecha de reacciones adversas a medicamentos? Para responder a ello es necesario recordar que, modernamente, la autorización de comercialización de los medicamentos (y su eventual retirada del mercado, siempre por problemas de seguridad) es competencia de las agencias reguladoras: en España la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS). Las agencias basan sus decisiones de regulación exclusivamente en la información disponible. Si los profesionales sanitarios limitan la comunicación de

reacciones adversas a los métodos tradicionales mencionados, es imposible que las agencias dispongan de información suficiente para tomar decisiones, ya que los casos que llegan a conocerse y publicarse son escasos. En consecuencia, los profesionales debieran colaborar activamente notificando. Por ello, la respuesta a la pregunta anterior es que la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco aporta cercanía al profesional; primero para facilitar respuesta a las preguntas que formule y además, en segundo lugar, para facilitarle la comunicación de reacciones adversas. Aporta asimismo, la confianza de que dicha información contribuirá, de forma directa, a la seguridad del uso de medicamentos, ya que el destino de la información recogida es incluirse en una base de datos, tanto en la AEMPS (FEDRA) como en la UE (Eudravigilance). La revisión periódica de la información cargada permite detectar reacciones adversas desconocidas, previamente a la comercialización; asimismo, una incidencia, superior a la esperada de reacciones adversas conocidas; en consecuencia, ayuda a adoptar decisiones reguladoras.

Los profesionales sanitarios del sistema público vasco, además del tradicional formulario (tarjeta amarilla), disponen en la actualidad de otros modernos medios (por ejemplo e-mail, generación de episodios de RAM en Osabide, formulario en la web de Osakidetza), alguno de los cuales se explica con más detalle en este Boletín.

Finalmente, el teléfono (94 400 7070, 85 7070) y el e-mail (farmacovigilancia@osakidetza.net) están a disposición de todos para consultas y/o notificación.

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Aliskireno (Rasilez®)
Atomoxetina (Strattera®)
Cilostazol (Pletal®, Ekistol®)
Davigatran (Praxada®)
Exenatida (Byetta®)
Fesoterodina (Toviaz®)
Ivabradina (Procoralan®, Corlentor®)

Laropiprant (Tredaptive®)
Paliperidona (Invega®)
Papiloma humano (Gardasil®, Cervarix®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Rotigotina (Neupro®)
Sitagliptina (Januvia®)
Vildagliptina (Galvus®)

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

BISFOSFONATOS Y FIBRILACIÓN AURICULAR

Los bisfosfonatos se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáutica o inducida por corticoides, enfermedad de Paget, metástasis óseas osteolíticas de tumores sólidos e hipercalcemia inducida por tumores.

En octubre 2007 y noviembre 2008 la agencia estadounidense (FDA) emitió dos comunicaciones^{1,2}, informando de la revisión de seguridad que estaba llevando a cabo sobre la posible asociación de fibrilación auricular con el uso de bisfosfonatos. La evaluación se llevó a cabo sobre 19867 pacientes tratados con bisfosfonatos y 18358 tratados con placebo, con un seguimiento de 6 meses a 3 años (la diferencia absoluta de riesgo de cada bisfosfonato frente a placebo, varió entre 0 y 3 por 1000). Se concluyó que no había una clara asociación entre la exposición a bisfosfonatos y la fibrilación auricular grave y no grave. Tampoco con la dosis y duración de tratamiento.

La señal procedía de un ensayo clínico (HORIZON)³ en el que se evaluaba la eficacia de una infusión anual de ácido zoledrónico (5mg) frente a placebo sobre el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis durante 3 años. El ácido zoledrónico redujo de forma significativa el riesgo de fracturas, pero se detectó un incremento significativo del riesgo de fibrilación auricular grave en el grupo tratado con el bisfosfonato (en 50 pacientes vs 20 pacientes, $p < 0,001$). Se produjo generalmente más de 30 días tras la infusión. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el número total de casos de fibrilación auricular (grave y no grave). A raíz de esta publicación se revisaron los datos del ensayo FIT (Fracture Intervention Trial)⁴ en el que se comparó alendronato con placebo en 6459 mujeres postmenopáusicas (edad media, 69 años). Los casos de fibrilación auricular graves fueron superiores en el grupo de alendronato, aunque no alcanzó la significación estadística [(47 (1,5%) casos frente a 31 (1,0%); $RR=1,51$ (IC95% 0,97-2,40; $p=0,07$)].

Dos estudios de casos y controles publicados posteriormente dieron resultados discordantes^{5,6}.

Más recientemente, se ha publicado un metaanálisis⁷ con estudios publicados hasta mayo 2008 en el que la exposición a bisfosfonatos se asoció a un riesgo significativo cuando se analizaban los casos de fibrilación auricular grave [OR=1,47 (IC95% 1,01-2,14)]. Sin embargo, al analizar los casos de fibrilación auricular grave y no grave, el riesgo no alcanzó la significación estadística [OR=1,14 (IC95% 0,96-1,36)]. Los autores concluyen que, si bien existen algunos datos que sugieren una asociación entre los bisfosfonatos y la fibrilación auricular grave, la heterogeneidad de los estudios y la escasez de información no permiten confirmar el riesgo.

El mecanismo no está claro. La administración intravenosa de bisfosfonatos estimula la liberación de citocinas inflamatorias y el aumento de los niveles de éstas se ha asociado con un incremento del riesgo de fibrilación auricular. No se conoce si los bisfosfonatos administrados por vía oral también incrementan la liberación de citocinas inflamatorias³. Por otra parte, los bisfosfonatos pueden causar una pequeña disminución de los niveles de calcio y fosfato, las aurículas son sensibles a los cambios en la concentración de calcio; pero se desconoce si el efecto de los bisfosfonatos puede ser lo suficiente para afectar a la conducción auricular⁴. En el estudio HORIZON², los niveles de calcio, medidos 9-11 días después de la infusión del ácido zoledrónico, no se modificaron significativamente con respecto a los basales.

En conclusión, el riesgo de fibrilación auricular asociado con el tratamiento con bisfosfonatos parece ser bajo y el balance beneficio y riesgo para los bisfosfonatos continua siendo favorable. Sin embargo, los profesionales sanitarios deben tener en cuenta este posible riesgo en pacientes con un riesgo modesto de fracturas y en los que tengan factores de riesgo de fibrilación auricular, como diabetes, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca.

En la Unidad de Farmacovigilancia se han recibido hasta ahora dos casos de fibrilación auricular asociada a alendronato y se deberían notificar los nuevos casos que se diagnostiquen.

¹ US Food and Drug Administration. Early Communication of an Ongoing Safety Review http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates.htm

² http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates_update_200811.htm

³ Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.

⁴ Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J*

Med 2007;356(18):1895-6.

⁵ Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008;168(8):826-31.

⁶ Sørensen HT, Christensen S, Mehner F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, Baron JA. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008;336:813-6.

⁷ Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009;32(3):219-28.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA ASOCIADA A MEDICAMENTOS

La nefritis intersticial aguda por fármacos representa un elevado porcentaje de fracaso renal agudo en la práctica clínica. Alrededor del 15% de las biopsias con fracaso renal agudo tienen como lesión responsable de la insuficiencia renal una nefritis intersticial aguda por fármacos¹. Hay cuatro razones que sugieren la etiología inmune en este trastorno: a) ocurre sólo en un pequeño porcentaje de pacientes expuestos a un medicamento concreto, b) no existe una relación dosis dependiente; c) en ocasiones se asocia con manifestaciones extrarrenales de hipersensibilidad, d) usualmente ocurre si se administra el mismo medicamento de nuevo². El fármaco se comporta como un antígeno que se puede unir a la membrana basal tubular actuando como un hapteno; también puede mimetizar antígenos presentes en dicha membrana, se puede depositar en el intersticio o bien elicitar una respuesta de anticuerpos siendo los complejos inmunes los que se depositan en el intersticio,

activando la cascada del complemento y otros mediadores inflamatorios³.

La Unidad de Farmacovigilancia ha revisado los casos de nefritis intersticial aguda (NIA) asociados a medicamentos notificados por el Servicio de Nefrología del Hospital de Galdakao durante el período 1/1/2000-31/10/2008 y ha calculado la tasa de notificación asociada con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos e inhibidores de la bomba de protones (IBP). A través de las farmacéuticas de atención primaria se obtuvieron los datos de consumo. Se asumió una duración de tratamiento con AINE y analgésicos de 3 meses y de 12 meses para los IBP.

Se recogieron 34 casos de NIA asociada a medicamentos. De ellos, 23 (67,6%) fueron hombres y 11 (32,4%) mujeres. La media de edad fue de 69,1±16,8 años (mediana=74,5). Se hizo biopsia renal a 14 pacientes. Los medicamentos asociados se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Casos de nefritis intersticial aguda (NIA) asociada a fármacos en el Hospital de Galdakao (2000-2008).

AINE	n.º	Antibióticos	n.º	Otros	n.º	Analgésicos	n.º	IBP	n.º
Aceclofenaco	2	Amoxic/Clavul.	2	Alopurinol	1	Metamizol	10	Omeprazol	9
Diclofenaco	2	Ciprofloxacino	3	Citalopram	1	Paracetamol	1	Pantoprazol	1
Ibuprofeno	5	Claritromicina	1	Clodronato	1	Propifenazona	1		
Naproxeno	1	Cloxacilina	1	Clortalidona	1				
Ketoprofeno	1	Bencilpenicilina	1						
AAS	3	Cotrimoxazol	1						
	14		9		4		12		10

* El nº de medicamentos (49) es superior al de casos (34), ya que cada caso puede tener más de un medicamento implicado.

El rango de la tasa de notificación de los AINE osciló de 0,31 (IC95% 0,04-1,1) casos por 10.000 pacientes en 3 meses para diclofenaco a 6,71 (IC95% 0,17-37,39) para ketoprofeno; para el metamizol fue de 5,25 casos por 10.000 pacientes en 3 meses (IC 95% 2,52-9,65). Para los IBP, la tasa fue de 1,07 (IC95% 0,49-2,03) y 1,06 (IC95% 0,03-5,91) casos por 10.000 pacientes-año para el omeprazol y pantoprazol, respectivamente. (Tabla 2).

Tabla 2. Tasa de notificación de NIA asociada a AINE, analgésicos e inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el Hospital de Galdakao (2000-2008).

AINE y Analgésicos	Casos de NIA	Prescripciones DDD	nº pacientes	Tasa notificada* 10.000 pacientes en 3 meses (IC95%)	Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Casos de NIA	Prescripciones DDD	nº pacientes	Tasa notificada* 10.000 pacientes-año (IC95%)
Aceclofenaco	2	1.771.777,00	19686	1,02 (0,12-3,67)	Esomeprazol	0	887.138,00	2429	0,00
Diclofenaco	2	5.896.045,00	65512	0,31 (0,04-1,1)	Lansoprazol	0	2.099.860,00	5749	0,00
Ketoprofeno	1	134.074,79	1490	6,71 (0,17-37,39)	Omeprazol	9	30.707.768,00	84073	1,07 (0,49-2,03)
Ibuprofeno	5	11.902.922,84	132255	0,38 (0,12-0,88)	Pantoprazol	1	3.441.144,00	9421	1,06 (0,03-5,91)
Naproxeno	1	2.752.554,66	30584	0,33 (0,01-1,82)	Rabeprazol	0	609.112,00	1668	0,00
Metamizol	10	1.714.474,85	19050	5,25 (2,52-9,65)					
Paracetamol	1	10.964.176,06	121824	0,08 (0,002-0,46)					
AAS analgésico	1	1.834.649,01	20385	0,49 (0,01-2,73)					
AAS antiagregante	2	23.482.820,02	64292	0,31 (0,04-1,12)					

Los AINE fue el grupo más frecuentemente asociado a NIA (la tasa mayor fue la del ketoprofeno, seguido por metamizol). Es necesario tener en cuenta los IBP como causantes de NIA.

Finalmente, señalar la conveniencia de notificar los casos del tipo de los señalados que pudieran conocer los lectores.

¹ González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, Parra EG, Delgado R, Sanz M, Ortiz M, Goicoechea M, Quereda C, Olea T, Bouarich H, Hernández Y, Segovia B, Praga M. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008;73(8):940-6

² Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001;60(2):804-17.

³ Saracho R. Reacciones adversas en Nefrología. En: Rodríguez-Sasiain JM, Aguirre C, eds. *Farmacovigilancia*. Leioa: Universidad del País Vasco; 2004. p. 139-58

IOMERON® (IOMEPROL). REACCIONES ADVERSAS AGUDAS

Desde el 11 de febrero de 2009 hasta el 25 de septiembre se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca 68 notificaciones de sospecha de reacciones adversas (RA) tras la administración de Iomeron® (iomeprol) (17 graves y 51 no graves, según criterio UE). Todas las notificaciones proceden de los servicios de radiología hospitalaria de centros de Osakidetza (en algunos hospitales vehiculadas a través del servicio de farmacia).

Teniendo en cuenta que los servicios de RX notifican habitualmente de manera escasa (con la notoria excepción del servicio del Hospital de Galdakao), esta súbita irrupción de notificaciones, llevó a revisar la seguridad de este contraste radiológico. Por una parte, se activó el procedimiento informativo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) con el aviso al resto de Centros para conocer si habían recibido casos similares en sus respectivas comunidades y solicitar la priorización de su

carga en la base de datos FEDRA del SEFV. Además, gracias a los datos de consumo del contraste, facilitados por el servicio de radiología del Hospital de Cruces, en febrero se calculó una incidencia de casos notificados en dicho Hospital de 0,2%, que, a falta de otros datos, se puede extrapolar a la generalidad de hospitales de Osakidetza. La ficha técnica de Iomeron® no aporta datos de incidencia de efectos adversos, limitándose a enumerarlos¹. Las reacciones que más frecuentemente se presentan parecen ser las dermatológicas (erupciones, prurito, eritema, urticaria, habones), aunque ninguna de ellas con una frecuencia superior al 1%². La sensación de calor puede en ocasiones ser severa y ocurrir en el 1,25% de pacientes³.

En la Tabla 3 se describen las reacciones adversas notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia, clasificadas por órganos y en la Tabla 4 las reacciones más comúnmente referidas, en las 68 notificaciones.

Tabla 3. Reacciones adversas asociadas a Iomeron® notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV (feb-set 09), clasificadas por órganos.

ORGANO	N.º
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	74
Trastornos gastrointestinales	25
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	24
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	7
Trastornos vasculares	7
Trastornos oculares	6
Trastornos del sistema nervioso	2
Otros órganos	3
Total	148

* El nº de reacciones (148) excede al de notificaciones (68) ya que cada notificación puede describir más de una reacción

Tabla 4. Descripción de las reacciones adversas a Iomeron® notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV (feb-set 09).

REACCION ADVERSA	N.º
Urticaria	34
Prurito	21
Eritema	16
Vómitos	14
Estornudos y otras reacciones nasales	10
Edema de cara, labio o párpado	8
Arcadas y náuseas	8
Irritación de garganta	7
Rubefacción	5
Tos	3
Otras	22
Total	148

* El nº de reacciones (148) excede al de notificaciones (68), ya que cada notificación puede describir más de una reacción

Como se desprende de las tablas, las reacciones notificadas se corresponden con las descritas anteriormente¹⁻³. En nuestro caso sólo se han comunicado 2 casos de sensación de calor.

Durante los meses transcurridos se ha cargado en FEDRA los casos y vigilado la aparición de nuevos en el SEFV, únicamente 5 en la Comunidad de Madrid. Por ello, podemos concluir, tal y como se adelantó en febrero, que hasta el momento **no** nos encontramos ante una **desproporción en el nº de casos** de reacciones adversas esperables para este contraste, que cuestione

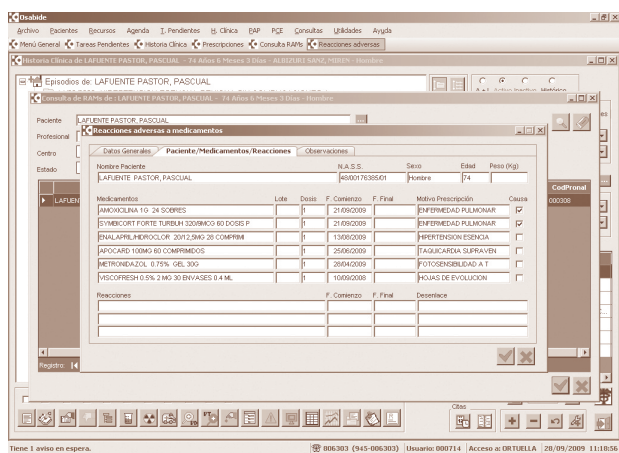
¹ Ficha técnica de Iomeron® accesible en <http://sinaem.agedmed.es:83/presentacion/principal.asp>
² Schmiedel E. Evaluation of the adverse effects of iomeprol. Eur J Radiol 1994; 18(suppl 1):S104-S108.

su balance beneficio/riesgo, ya que la estimación de casos (0,2%), se mantiene por debajo de la identificada en los ensayos clínicos precomercialización.

Sin duda debemos congratularnos del aumento en la cultura de la seguridad del paciente traducida en este caso en la comunicación de los efectos adversos que se detectan con este contraste radiológico, única forma de asegurar en cada momento un adecuado balance beneficio/riesgo.

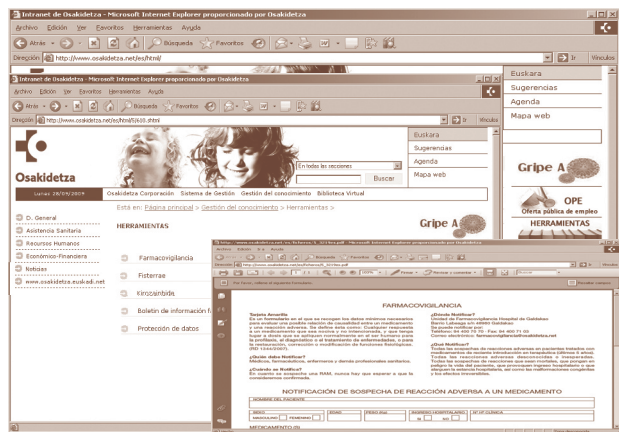
³ Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 09/25/2009).

NOTIFICACIÓN DE EPISODIOS DE REACCION ADVERSA EN OSABIDE PRIMARIA




La imagen presenta la pantalla de Osabide tras generar un episodio de RAM (datos cargados automáticamente por el programa). Obsérvese que la ventana **Reacciones** y **Fechas** (así como la de **Observaciones**, que no se muestra en esta pantalla) están **vacías** porque no toma datos de ninguna parte, el médico **debe escribirlas**.

NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHA DE RA (http://www.osakidetza.net/es/ficheros/5_3219es.pdf)



Está disponible la notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos a través de la página web de Osakidetza (**intranet**). Para ello, tras elegir idioma, seleccionar en el lateral derecho **Herramientas**. Aparece **Farmacovigilancia**, al picar encima aparece una descripción de las instrucciones para notificar, al final de esa página en **Ficheros relacionados** aparece **Información y formulario de notificación**. Al picar encima se despliega el formulario que se puede rellenar. Pinchando en ENVIAR, al final del formulario la notificación sale por **e-mail** a la Unidad de Farmacovigilancia.

REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

- Todas las reacciones a medicamentos **nuevos** (a partir de la Ley 29/2006 llevan un triángulo amarillo identificativo), , especialmente los de la lista de la portada.
- Para todos los medicamentos reacciones **graves** (veáse criterios de gravedad en anteriores boletines) y reacciones adversas **no descritas** en la ficha técnica del producto.

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono: 94 400 7070 • fax: 94 400 7103 o por correo electrónico farmacovigilancia@osakidetza.net a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
 UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
 Barrio Labeaga, s/n.
 ☎ 94 400 70 70
 48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
 OSASUN SAILBURUORDETZA
 FARMAZIAKO ZUZENDARITZA



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
 VICECONSEJERIA DE SANIDAD
 DIRECCION DE FARMACIA