

# BOLETIN

Número veintiseis. Octubre 2008. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1 EDITORIAL

- FARMACOVIGILANCIA PROACTIVA
- INDICADORES DE RAM EN CONTRATO-PROGRAMA

### 2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ALTERACIONES GLUCÉMICAS ASOCIADAS A FLUROQUINOLONAS

### 3 NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

### 4 REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

## FARMACOVIGILANCIA PROACTIVA

En los últimos años se ha producido un cambio importante en la filosofía de la seguridad de los medicamentos, la denominada farmacovigilancia proactiva, que intenta anticipar los potenciales problemas de seguridad. A priori parecería lógico suponer que en el momento inmediato anterior a la comercialización de un medicamento, en el caso de algunos principios activos nuevos, bien porque su mecanismo de acción es similar al de otros ya comercializados anteriormente, bien porque en los estudios preclínicos o en los ensayos clínicos pre-comercialización, se han visto determinados problemas de seguridad, algunos de ellos serían potencialmente esperables y cabría establecer mecanismos reguladores para si no evitarlos, al menos minimizarlos. En este sentido, las agencias reguladoras de medicamentos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Agencia Europea de Medicamentos) han introducido en la nueva legislación europea de medicamentos (Volumen 9A de las Normas sobre medicamentos de la UE) la obligación de que las compañías farmacéuticas presenten en cualquier momento del ciclo de vida del medicamento (fase pre-autorización o fase post-autorización) Planes de Gestión de Riesgos (Figura 1).

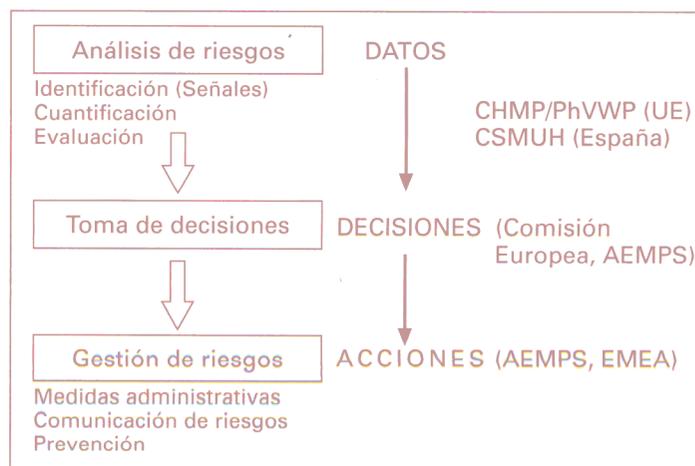


Figura 1. Procesos de Farmacovigilancia.

Los planes de gestión de riesgos contienen dos partes: En la primera se describe el perfil de seguridad del medicamento, incluyendo los riesgos importantes identificados y las preguntas sobre seguridad que pueden llevar a realizar futuras investigaciones que ayuden a perfilar mejor el balance beneficio/riesgo del medicamento en el período post-autorización, facilitando la construcción de un Plan de Farmacovigilancia. En la segunda parte del plan de gestión de riesgos se debe evaluar la necesidad

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

Atomoxetina (Strattera®)

Darunavir (Prezista®)

Escitalopram (Esertia®, Ciprallex®)

Hormona paratiroidea (Preatact®)

Ivabradina (Procoralan®, Corlentor®)

Natalizumab (Tysabri®)

Omalizumab (Xolair®)

Papiloma humano (Gardasil®, Cervarix®)

Pioglitazona (Actos®)

Ranibizumab (Lucentis®)

Rotigotina (Neupro®)

Sitagliptina (Januvia®)

de realizar actividades de minimización de riesgos. Este plan será necesario presentarlo en el momento de la solicitud de la autorización de comercialización de un medicamento, cuando se trate de una nueva sustancia, de un producto biológico similar (biosimilar) y de un medicamento genérico, si el de referencia está sometido a actividades de minimización de riesgos. En el caso de medicamentos ya autorizados, será necesario cuando se

produzcan cambios significativos, por ej: nueva forma de dosificación, nueva vía de administración, nueva indicación, etc. Con estos planes de gestión de riesgos se pretende llevar a cabo una evaluación continuada de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos, en la medida de lo posible anticipar los problemas de seguridad que se pueden presentar y tener preparadas las acciones o medidas que los minimicen.

## INDICADORES DE RAM EN CONTRATO-PROGRAMA

En términos generales continúa siendo muy baja la participación de los profesionales de asistencia especializada en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Entre las actuaciones hasta ahora no realizadas y que pueden contribuir a mejorar esta situación crónica, al menos en la red pública, durante el período (octubre 2007-setiembre 2008) se introdujeron en los Contratos Programa del Departamento de Sanidad con las Organizaciones de Servicios de Asistencia Especializada de Osakidetza dos indicadores: gravedad y conocimiento de la reacción, considerados los más relevantes a la hora de evaluar los resultados o plantear objetivos de mejora de notificación de efectos adversos a medicamentos. Además, estos indicadores ya se estaban utilizando desde hacía varios años en la asistencia primaria, y se trataba de generalizarlos al conjunto de organizaciones de Osakidetza. Por otra parte, su cumplimiento reportaría una puntuación en dicho Contrato.

De común acuerdo con la Dirección de Financiación y Contratación Sanitaria del Departamento de Sanidad las cifras que inicialmente se establecieron para el cumplimiento de los indicadores fueron las mismas que en su día se aprobaron para la Asistencia Primaria:

Nº de notificaciones de reacciones adversas graves/1000 médicos-año  
Estándar:  $\geq 30$  notificaciones de RA graves/1000 médicos-año

Nº de notificaciones de reacciones adversas desconocidas/1000 médicos-año  
Estándar:  $\geq 30$  notificaciones de RA desconocidas/1000 médicos-año

Durante el período indicado la Dirección de Farmacia, a través de la Unidad de Farmacovigilancia, ha enviado trimestralmente a las Direcciones de los Hospitales y demás Organizaciones de Servicios de Osakidetza, los datos de notificación.

Se considera cumplido el indicador cuando se alcanza la cifra propuesta en cualquiera de los dos indicadores. En función de ello, durante el período anual previsto (octubre 2007-setiembre 2008) los resultados globales han sido los siguientes:

En la Asistencia Primaria todas las Comarcas Sanitarias, excepto una, han cumplido con el indicador (tabla 1).

Tabla 1. Indicadores de notificación de Reacciones Adversas a medicamentos (período 1/10/2007-30/09/2008).  
Atención Primaria

| ATENCIÓN PRIMARIA              | INDICADORES  |                    | Estándar fijado               |
|--------------------------------|--------------|--------------------|-------------------------------|
|                                | Graves (n.º) | Desconocidas (n.º) | Graves y/o Desconocidas (n.º) |
| COMARCA ARABA                  | 11           | 10                 | $\geq 6$                      |
| COMARCA BILBAO                 | 16           | 21                 | $\geq 8$                      |
| COMARCA INTERIOR               | 5            | 4                  | $\geq 7$                      |
| COMARCA URIBE                  | 6            | 15                 | $\geq 4$                      |
| COMARCA EZKERRALDEA-ENKARTERRI | 13           | 11                 | $\geq 7$                      |
| COMARCA GIPUZKOA-ESTE          | 10           | 14                 | $\geq 9$                      |
| COMARCA GIPUZKOA-OESTE         | 11           | 7                  | $\geq 8$                      |

En la Asistencia Mental Extrahospitalaria ninguna de las tres organizaciones territoriales ha alcanzado el objetivo del indicador (tabla 2).

Tabla 2. Indicadores de notificación de Reacciones Adversas a medicamentos (período 1/10/2007-30/09/2008).  
Salud Mental Extrahospitalaria.

| SALUD MENTAL EXTRAHOSPITALARIA | INDICADORES  |                    | Estándar fijado               |
|--------------------------------|--------------|--------------------|-------------------------------|
|                                | Graves (n.º) | Desconocidas (n.º) | Graves y/o Desconocidas (n.º) |
| S.M.E. GIPUZKOA                | -            | -                  | $\geq 2$                      |
| S.M.E. BIZKAIA                 | 1            | -                  | $\geq 3$                      |
| S.M.E. ARABA                   | -            | -                  | $\geq 1$                      |

En la Asistencia especializada, en los Hospitales de Agudos, han alcanzado o superado el indicador, los hospitales de Txagorritxu, Basurto, Galdakao y Alto Deba (tabla 3).

En la Asistencia especializada, en los Hospitales de Larga estancia, han alcanzado o superado el

indicador, los hospitales de Santa Marina y Górliz (tabla 3).

En la Asistencia especializada, en los Hospitales Psiquiátricos, sólo el Hospital de Zaldibar ha alcanzado o superado el indicador (tabla 3).

Tabla 3. Indicadores de notificación de Reacciones Adversas a medicamentos (período 1/10/2007-30/09/2008). Hospitales.

| HOSPITALES                  | INDICADORES  |                    | Estándar fijado               |
|-----------------------------|--------------|--------------------|-------------------------------|
|                             | Graves (n.º) | Desconocidas (n.º) | Graves y/o Desconocidas (n.º) |
| HOSPITAL SANTIAGO           | 2            | 1                  | ≥ 6                           |
| HOSPITAL TXAGORRITXU        | 13           | 2                  | ≥ 9                           |
| HOSPITAL BASURTO            | 20           | 5                  | ≥ 16                          |
| HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO  | 77           | 5                  | ≥ 9                           |
| HOSPITAL SAN ELOY           | -            | -                  | ≥ 3                           |
| HOSPITAL CRUCES             | 1            | -                  | ≥ 21                          |
| HOSPITAL ALTO DEBA          | 2            | 2                  | ≥ 2                           |
| HOSPITAL DONOSTIA           | 6            | 2                  | ≥ 20                          |
| HOSPITAL BIDASOA            | 1            | -                  | ≥ 3                           |
| HOSPITAL ZUMARRAGA          | 1            | -                  | ≥ 3                           |
| HOSPITAL MENDARO            | 1            | 1                  | ≥ 3                           |
| HOSPITAL LEZA               | -            | -                  | ≥ 1                           |
| HOSPITAL SANTA MARINA       | 1            | 1                  | ≥ 1                           |
| HOSPITAL GORLIZ             | 1            | -                  | ≥ 1                           |
| HOSPITAL PSIQUIÁTRICO ARABA | -            | -                  | ≥ 1                           |
| HOSPITAL BERMEO             | -            | -                  | ≥ 1                           |
| HOSPITAL ZALDIBAR           | 2            | -                  | ≥ 1                           |
| HOSPITAL ZAMUDIO            | -            | -                  | ≥ 1                           |

## NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

### ALTERACIONES GLUCÉMICAS ASOCIADAS A FLUOROQUINOLONAS

Recientemente la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de un caso de hipoglucemia asociada a levofloxacin que requirió ingreso hospitalario. Se trata de un paciente de 96 años con antecedentes de: hipertensión arterial, cardiopatía hipertensiva, infarto de miocardio en 1996, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, hiponatremia secundaria a tratamiento diurético, hipertiroidismo subclínico secundario a amiodarona. El tratamiento habitual era: Sutril®, Lanirapid®, Levothroid® 50mg/día, Aldactone® 50mg/día, Cipralex® 15mg/día, Loramet® 2mg/día, Hemovas® 600mg/12h. Ingresa por malestar inespecífico y sensación de mareo. El paciente llevaba una semana tomando levofloxacin 500 mg/día por una infección respiratoria. Analítica: glucosa 20 mg/dl, insulina 34,1 mcU/ml, péptido C 9,2 ng/ml, sulfonilureas no se detectaron. El paciente presentó hipoglucemia mantenida durante las primeras horas del ingreso que se corrigió con aportes de glucosa. Se suspendió el levofloxacin normalizándose las cifras de glucosa. La analítica hizo sospechar la posibilidad de un insulinoma pero no se realizaron más pruebas diagnósticas ya que posteriormente el paciente ha reingresado por otro motivo con glucemias normales.

**Comentario:** Varias publicaciones han asociado las fluoroquinolonas con alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Gatifloxacin, no comercializada en España, es la fluoroquinolona que más frecuentemente se ha asociado con episodios de hipo e hiperglucemia y fue retirada en EEUU en 2006 por este motivo.

En un estudio caso-control anidado<sup>1</sup> cuyo objetivo fue evaluar la relación entre el uso de antibióticos orales (macrólidos, cefalosporinas y fluoroquinolonas) y la hospitalización por hiper e hipoglucemia, se concluyó que el gatifloxacin y el levofloxacin tenían un riesgo mayor de hospitalización por hipoglucemia comparados con la

terapia con macrólidos (grupo de referencia) (OR ajustada= 4,3 IC95% 2,9-6,3 y OR ajustada=1,5 IC95% 1,2-2,0, respectivamente) y no se observó con ciprofloxacino, moxifloxacino o cefalosporinas. En el caso de la hiperglucemia solamente gatifloxacin mostró un riesgo mayor (OR ajustada=16,7 IC95% 10,4-26,8). En un estudio de cohortes retrospectivo<sup>2</sup> de 17.000 pacientes hospitalizados que recibieron levofloxacin, ciprofloxacino o ceftriaxona, tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia fue más frecuente en pacientes tratados con fluoroquinolonas que en los tratados con ceftriaxona (RR 3,32 IC95% 2,31-7,78). La tasa de hipo e hiperglucemias no difirió entre gatifloxacin y levofloxacin con 1,01% y 0,93% respectivamente (p=0,8).

El posible mecanismo por el que estos fármacos pueden causar hipoglucemia es porque estimulan la liberación de la insulina por inhibición de los canales de potasio ATP sensibles en las células beta pancreáticas, lo que lleva a una disminución de los niveles de glucosa<sup>3,4</sup>, este efecto sería de comienzo rápido. Sin embargo, la hiperglucemia tiende a presentarse varios días después de comenzar con la terapia y el mecanismo de acción no está claro.

Los estudios sugieren que es un efecto dosis dependiente<sup>3</sup> y de clase; sin embargo, algunas fluoroquinolonas parecen tener una mayor asociación. Esto puede deberse a una mayor afinidad de algunas fluoroquinolonas por los canales de potasio ATP sensibles.

La mayoría de los casos publicados de hipoglucemia asociada a fluoroquinolonas son en pacientes ancianos, con historia de diabetes tipo II, insuficiencia renal y recibiendo sulfonilureas. También hay casos en pacientes no diabéticos. En la Tabla 1 se muestran los factores de riesgo asociados con la exposición a fluoroquinolonas y los episodios de hipo e hiperglucemia.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados con la exposición a fluoroquinolonas y alteraciones en el metabolismo de la glucosa<sup>3</sup>

#### Hipoglucemia

Diabetes mellitus  
Terapia conjunta con hipoglucemiantes  
Anciano  
Sepsis

#### Hiperglucemia

Diabetes mellitus  
Dosis alta para función renal disminuida  
Terapia concomitante con corticoides  
Anciano

Los casos recogidos en la base de datos de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) se muestran en la Tabla 2. De los 8 casos de hipoglucemia asociados con levofloxacino, 4 eran en pacientes diabéticos (3 en tratamiento con sulfonilureas y 1 con insulina).

Es prudente educar a los pacientes que tienen un riesgo

mayor (ancianos, pacientes con diabetes, con insuficiencia renal y en tratamiento con hipoglucemiantes) en los síntomas y signos de hipo e hiperglucemia cuando se le prescriban fluoroquinolonas.

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

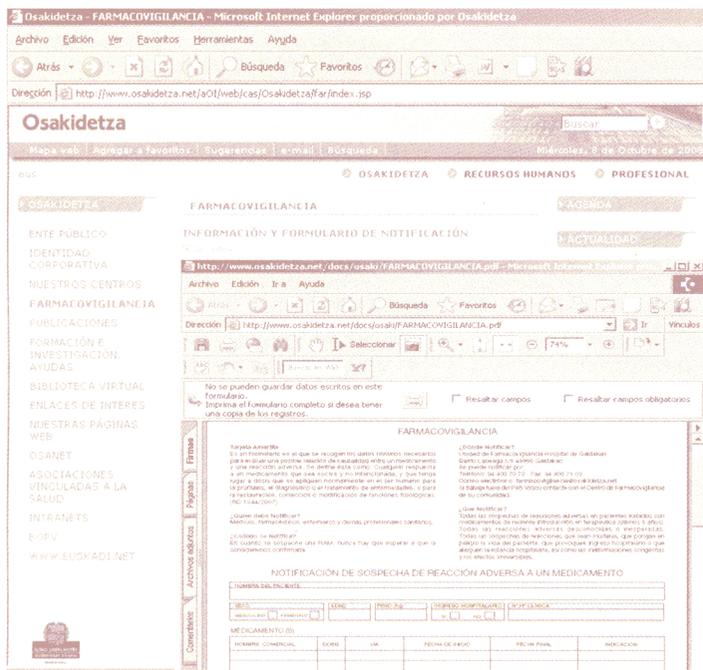
Tabla 2. Notificaciones en FEDRA

|                | Hipoglucemia | Hiperglucemia | Total notificaciones |
|----------------|--------------|---------------|----------------------|
| Levofloxacino  | 8            | 2             | 1123                 |
| Ciprofloxacino | 2            | 2             | 1654                 |
| Norfloxacino   | 2            | -             | 416                  |
| Moxifloxacino  | 1            | -             | 1120                 |
| Ofloxacino     | -            | -             | 290                  |

1 Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C, Dresser L, Low DE, Mamdani MM. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006 Mar 30;354(13):1352-61.  
 2 Mohr JF, McKinnon PS, Peymann PJ, Kenton I, Septimus E, Okhuysen PC. A retrospective, comparative evaluation of dysglycemia in hospitalized patients receiving gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, or ceftriaxone. *Pharmacotherapy* 2005 Oct;25(10):1303-9.

3 Lewis RJ, Mohr JF. Dysglycaemias and fluoroquinolones. *Drug Saf* 2008;31(4):283-92.  
 4 Kanbay M, Aydogan T, Bozalan R, Isik A, Uz B, Kaya A, Akcay A.A Rare but serious side effect of Levofloxacin: hypoglycemia in a geriatric patient. *Diabetes Care* 2006 Jul;29(7):1716-7.  
 5 Wang S, Rizvi AA. Levofloxacin-induced hypoglycemia in a nondiabetic patient. *Am J Med Sci* 2006 Jun;331(6):334-5

## NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS



Está disponible la notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos a través de la página web de Osakidetza (intranet). Para ello, seleccionar la opción **Farmacovigilancia** en la columna de la izquierda y **acceder**. Se desplegará el formulario que puede rellenarse on-line. Una vez completado basta con hacer clic en **ENVIAR** para que automáticamente se envíe por correo electrónico 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](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net) a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**



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



OSASUN SAILA  
 OSASUN SAILBURUORDEZTA  
 FARMAZIAKO ZUZENDARITZA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
 VICECONSEJERIA DE SANIDAD  
 DIRECCION DE FARMACIA