

BOLETÍN

Número treinta y nueve. Marzo 2015. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. LA PRESCRIPCIÓN POR DCI

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- AZITROMICINA Y SORDERA
- PRASUGREL Y ENGROSAMIENTO GINGIVAL

LA PRESCRIPCIÓN POR DENOMINACIÓN COMUN INTERNACIONAL (DCI)

La denominación común internacional de un medicamento (DCI) es elegida por la Organización Mundial de la Salud para ser utilizada sin ambigüedad en las diversas lenguas (árabe, chino, inglés, francés, ruso y español). Esta denominación es distinta de la denominación científica, definida por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), que atiende a su fórmula química. Por otra parte, se diferencia también de la denominación comercial, nombre de fantasía, registrado por el fabricante en el momento de la comercialización y que muchas veces difiere entre países y lenguas. El objetivo de la OMS al crear en 1953 el sistema de la DCI fue ofrecer a los profesionales de la salud y a los pacientes en todo el mundo un lenguaje común de identificación de los medicamentos.

Las Administraciones sanitarias fomentan la prescripción de los medicamentos por principio activo, en la receta médica, en cumplimiento de lo dispuesto por la Ley 29/2006 de uso racional de los medicamentos.

La prescripción por DCI es **sinónimo de calidad**, ya que al incluir un segmento clave, fácilmente reconocible, permite al prescriptor saber lo que prescribe, reconociendo la clase farmacológica del medicamento (*pril* para los IECA, *triptan* para los agonistas 5HT₁). Así mismo, permite detectar falsas innovaciones (*me too*), 8º *sartan*.

La prescripción en DCI es **sinónimo de seguridad** ya que el prescriptor podrá prever los efectos adversos de clase, evitar asociaciones ilógicas, redundancia de prescripciones y continuar la prescripción cuando se viaja a un país extranjero.

La prescripción en DCI es **sinónimo de independencia** de la prescripción, el único beneficiado es el paciente.

Finalmente, la prescripción en DCI es **sinónimo de prescripción menos costosa**, y este elemento es importante tanto para el paciente, ya que actualmente todos pagamos de forma directa una parte de su precio, como para las administraciones sanitarias, que financian el gasto en medicamentos, el cual puede comprometer el mantenimiento de la prestación sanitaria pública en los países de la Europa Occidental.

Las listas de DCI pueden consultarse en la web <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/inlists/en/> y para cada principio activo individual en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.

NR. Partes sustanciales de este artículo están tomadas del editorial del boletín BIP31 de febrero de 2014 del Servicio de Farmacología del Complejo Hospitalario-Universitario de Toulouse, por cortesía del Prof. JL Montastruc.

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

Aclidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Increync®)
Apixaban (▼ Eliquis®)
Apremilast (▼ Otezla®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Dapagliflozina (▼ Forxiga®, ▼ Xigduo®)
Denosumab (Prolia®)
Dulaglutida (▼ Trulicity®)
Indacaterol (▼ Ultibro Breezhaler®, ▼ Xoterna®)

Linagliptina (▼ Trajenta®)
Mirabegron (▼ Betmiga®)
Naloxegol (▼ Moventig®)
Ospemifeno (▼ Senshio®)
Prasugrel (Efient®)
Ranelato de estroncio (▼ Protelos®, Osseor®)
Rivaroxaban (▼ Xarelto®)
Roflumilast (▼ Daxas®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®)

OTOTOXICIDAD CON AZITROMICINA

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de 2 casos de alteraciones auditivas asociados con azitromicina, un caso de sordera y otro de acúfenos. El primer caso se trata de una paciente de 61 años con artritis reumatoide, HTA, hipotiroidismo y artrosis. Tratamiento habitual: Metoject®, ácido fólico, enalapril/hidroclorotiazida, calcio/vitamina D, Eutirox®. El 07/10/2014 inicia tratamiento con azitromicina 500mg/día por infección de vías respiratorias, durante 3 días. El 12/10/2014 presenta sordera, a fecha de 21/10/2014 persiste el cuadro. El segundo caso es una paciente de 32 años, sin antecedentes médicos de interés, que por una faringoamigdalitis inicia tratamiento con azitromicina (03/09/2014), presentando acúfenos. Se recupera una vez retirada la azitromicina.

Comentario:

Durante los ensayos clínicos pre-comercialización de la azitromicina no se notificaron casos de alteraciones auditivas. Posteriormente, en la experiencia post-comercialización se han recogido casos de pérdida de audición neurosensorial, sordera y acúfenos lo que ha llevado a la modificación de las fichas técnicas de este fármaco.

En 1994 se publicó la primera referencia de azitromicina y ototoxicidad (1). A partir de entonces, se han publicado otras series de casos de pérdida de audición. En general, eran en pacientes VIH, tratados con azitromicina para la infección por *Mycobacterium avium* complex, a dosis altas y durante tratamientos

prolongados (500 o 600 mg/día durante varias semanas) (2). Se resolvía a las 2-4 semanas de disminuir la dosis o suspender la azitromicina.

Por otra parte, también hay casos aislados en los que esta pérdida de audición se ha relacionado con dosis bajas y tratamientos cortos de azitromicina en individuos sanos (3,4), siendo irreversible en algunos de ellos.

Hay una plausibilidad biológica entre la ototoxicidad y la azitromicina, basada en casos previos con otros macrólidos como eritromicina y claritromicina. No se conoce el mecanismo exacto, especulándose con varios, afectación de la secreción transepitelial de potasio en la cóclea, mutaciones en el ADN mitocondrial, entre otros. Además, la azitromicina se distribuye rápidamente en los tejidos, lo que lleva a concentraciones intracelulares mayores que los niveles en plasma, lo que puede contribuir, en algunos pacientes incluso a dosis bajas, a esta toxicidad (4).

En la base de datos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EudraVigilance), a fecha de 5 de noviembre de 2014, había 6.455 notificaciones de sospechas de reacciones adversas para azitromicina, de las cuales 321 eran trastornos del oído y del laberinto y de estas 220 pérdidas de audición. La desproporción de notificación de pérdida de audición (Reaction HLT) es $PRR=8,68$; $IC95\% (7,62-9,90)$ $CHI^2=1.480,1063$, lo que indica que se notifican más pérdidas de audición con azitromicina que con el resto de medicamentos.

1. Wallace MR, Miller LK, Nguyen MT, Shields AR. Ototoxicity with azithromycin. *Lancet*. 1994 Jan 22;343(8891):241

2. Tseng AL1, Dolovich L, Salit IE. Azithromycin-related ototoxicity in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1997 Jan;24(1):76-7

3. Ress BD1, Gross EM. Irreversible sensorineural hearing loss as a result of azithromycin ototoxicity. A case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109(4):435-7

4. Mick P1, Westerberg BD. Sensorineural hearing loss as a probable serious adverse drug reaction associated with low-dose oral azithromycin. *J Otolaryngol*. 2007 Oct;36(5):257-63

PRASUGREL Y ENGROSAMIENTO GINGIVAL

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de 3 casos de gingivitis y dolor dental asociados con prasugrel. El primer caso se trata de un paciente de 71 años. En diciembre 2012, ingresó por IAM anterior con insuficiencia cardiaca leve, enfermedad arterial coronaria severa de 3 vasos (ACTP + Stent), dislipemia. En tratamiento con: AAS 100mg/24h, prasugrel 10mg/día, furosemida 40mg/día, bisoprolol 2,5 mg/día, ramipril 5 mg/24h, atorvastatina 40mg/día, Vernies® sublingual,

si dolor precordial. El paciente refiere mucho dolor de dientes y gingivitis. En diciembre 2013 se suspende la doble antiagregación (prasugrel), mejorando la gingivitis.

El segundo caso es un hombre de 51 años. AP: Diabetes Mellitus tipo II, dislipidemia, hipertensión, hipercolesterolemia, angor inestable, enfermedad de un vaso, intervencionismo primario sobre coronaria derecha. Tratamiento: prasugrel 10mg/día (julio/2013), AAS 100mg/día, atorvastatina 80 mg/noche, bisoprolol

2.5mg/día, omeprazol 20mg//día, metformina y glicazida. Una semana después del inicio del tratamiento con prasugrel comienza con dolor gingival importante. El paciente consultó con el dentista lo que le llevó a la desvitalización de tres piezas dentarias por el dolor, que solo cedió 48 después de dejar el prasugrel (julio/2014).

El tercer caso es un hombre de 59 años con cardiopatía isquémica crónica, enfermedad arterial coronaria de 3 vasos (2005) y varias revascularizaciones percutáneas (en 2005 y 2014). Tratamiento habitual AAS 150mg/24h, bisoprolol 2,5 mg/12h, amlodipino 10mg/24h, losartan 50mg/24h, atorvastatina 20 mg/24h. El 03/12/2014 se le asocia al tratamiento prasugrel 10mg/24h. El 16/01/2015 por gingivitis se cambia el prasugrel por clopidogrel. En este caso se desconoce si el paciente mejoró.

Comentario:

Existen un amplio número de fármacos que pueden dar lugar a numerosos efectos adversos en la cavidad bucal. Los más frecuentes son la xerostomía, las alteraciones del gusto, el agrandamiento gingival y las mucositis producidas por el tratamiento oncológico (1). El agrandamiento gingival (también llamado hiperplasia gingival o hipertrofia gingival) se ha asociado, principalmente, con la fenitoína, ciclosporina y los bloqueantes de los canales de calcio (nifedipino, amlodipino, verapamilo, diltiazem). Estos medicamentos son estructuralmente distintos, pero tienen en común la acción de inhibir la captación celular del calcio, mecanismo que se considera implicado en la patogenia del agrandamiento gingival (1). Se presenta con características clínicas similares independientemente del fármaco causante. Los primeros signos se producen alrededor de 1-3 meses después de comenzar el

tratamiento, apreciándose un aumento de la actividad fibroblástica con un incremento de la matriz extracelular del tejido conectivo gingival (2).

El prasugrel es un antiagregante plaquetario que, coadministrado con el AAS, está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndrome coronario agudo (p.ej. angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [AI/IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMEST]) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada. Los efectos adversos más esperables del prasugrel, por su mecanismo de acción, son los hemorrágicos, incluidas las hemorragias gingivales, y este riesgo aumenta cuando se administra concomitantemente con AAS. Hay un caso descrito de un paciente tomando prasugrel que después de una limpieza dental sufrió un sangrado prolongado (3). Otro caso, describe sangrado gingival después de un tratamiento periodontal no quirúrgico asociado a clopidogrel y AAS (4). Sin embargo, el agrandamiento gingival no se ha descrito para prasugrel y clopidogrel. En 2 de nuestros casos solamente mejoraron cuando terminaron el tratamiento con la doble antiagregación, momento en el que se suspendió el prasugrel, por lo que parece ser la causa más plausible. Sin embargo, no se conoce el mecanismo de producción.

En la base de datos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EudraVigilance), a fecha de 4 de febrero de 2015, hay 3579 casos de sospechas de reacciones adversas para prasugrel y de éstas 21 casos son alteraciones dentales y gingivales. En el caso del clopidogrel, hay 29.981 y de éstas 159 casos son alteraciones dentales y gingivales. La descripción de las alteraciones dentales se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Descripción de las alteraciones dentales y gingivales asociadas a prasugrel y clopidogrel según Reaction HLT de la Terminología MedDRA

Reaction HLT	Prasugrel	Clopidogrel
Hemorragias gingivales	17	120
Dolor gingival	1	3
Alteración gingival (inflamación)	1	4
Alteración dental	2	22
Dolor dental	-	10
Infecciones dentales y periodontales	1	4
Pérdida dental	1	8

1. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Illundain C Side effects of drugs on the oral cavity. Med Clin (Barc). 2015;144(3):126-131

2. Heasman PA, Hughes FJ. Drugs, medications and periodontal disease. Br Dent J. 2014 Oct;217(8):411-9

3. Lin L, Nizam SI, Fatahzadeh M. The impact of Prasugrel, a new anti-platelet agent, on dental care of patients. Quintessence Int. 2013 May;44(5):433-8

4. Elad S1, Chackartchi T, Shapira L, Findler M. A critically severe gingival bleeding following non-surgical periodontal treatment in patients medicated with anti-platelet. J Clin Periodontol. 2008 Apr;35(4):342-5

NOTIFICACION DE EFECTOS ADVERSOS A LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

¿Qué notificar? No es necesario estar seguro, basta solo la sospecha

El objeto de la farmacovigilancia es la vigilancia del riesgo de efectos adversos derivados del uso de medicamentos (y productos relacionados).

¿Quién debe notificar? Todos los profesionales de la salud

¿Qué se debe notificar? Todo efecto adverso que pueda ser debido a un medicamento (prescrito o no por el médico notificador). La notificación de sospechas de efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia es obligatoria (RD 577/2013; art. 6) debiéndose priorizar las **graves, inesperadas** y de medicamentos sometidos a seguimiento adicional (▼).

¿Cómo notificar?

- A través de la generación de episodios de RAM (995.20) en Osabide-AP (en Atención Primaria)

- A través del apartado “Alertas” de Osabide Global (en Atención especializada)
- A través del formulario de notificación de RAM on line en la intranet de Osakidetza
<https://www.osakidetza.net/sites/Intranet/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/farmacovigilancia.pdf>
- A través de la tarjeta amarilla tradicional
- Por teléfono (94.400.7070 – 857070)
- Por e-mail (farmacovigilancia@osakidetza.net)
- A través de la web <https://www.notificaRAM.es/> (también para ciudadanos)

SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a farmacovigilancia@osakidetza.net indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

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



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

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Comité Editorial: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Depósito Legal BI-2154-07