

BOLETIN

Número veintiocho. Junio 2010. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. EDITORIAL

- NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS POR LOS PACIENTES

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- CRISIS ASMÁTICA GRAVE TRAS INHALACIÓN DE SEMILLAS DE *PLANTAGO OVATA*

- ROSUVASTATINA E INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

3. REGISTRO DE EPISODIOS DE REACCIÓN ADVERSA EN E-OSABIDE HOSPITALARIA

4. X JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

5. REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

EDITORIAL

NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS POR LOS PACIENTES

Desde los años 60 (en España en 1982) en que nació la farmacovigilancia, el método de detección de efectos no deseados de los medicamentos que ha servido de base y que mejor rendimiento ha dado en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos ha sido la notificación espontánea sistematizada. En ella, se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen sus sospechas de efectos no deseados a un centro ("regional" en España), "nacional" en otros estados, encargado de centralizar las notificaciones en su territorio. Si bien inicialmente, tanto en España como fuera, el sistema se dirigió a los médicos, pronto se amplió a todos los profesionales sanitarios (farmacéuticos, odontólogos, diplomados de enfermería, etc).

Desde hace 2 años está en debate, en el seno de la Comisión Europea, una modificación legislativa relativa a

farmacovigilancia^{1,2}, que afectará a todos los estados miembros. Entre las diversas reformas relevantes que se proponen está, ampliar a los pacientes la posibilidad de comunicar sospechas de efectos no deseados. En el contexto de la actual estrategia de seguridad de los pacientes, se da por seguro que se aprobará y por tanto, parece útil adelantarse al escenario que se producirá cuando ello suceda. En este sentido, existiendo diferentes experiencias desarrolladas en todo el mundo. En los EEUU, desde 1993, el Programa de notificación de eventos adversos e información sobre seguridad de la FDA (MedWatch), ofrece a los pacientes la posibilidad de notificar reacciones adversas directamente. En 2003, Canadá estableció una línea de teléfono gratuita para la notificación de reacciones adversas directa por los pacientes.

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

Agomelatina (Valdoxan®)
Aliskireno (Rasilez®)
Atomoxetina (Strattera®)
Cilostazol (Pletal®, Ekistol®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Fesoterodina (Toviaz®)
Ivabradina (Procoralan®, Corlentor®)
Lacosamida (Vimpat®)

Laropiprant (Tredaptive®)
Paliperidona (Invega®)
Prasugrel (Efient®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Rosuvastatina (Crestor®)
Rotigotina (Neupro®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Vildagliptina (Galvus®)

En Europa, desde 1978, la Agencia de Medicamentos Sueca, recibe notificaciones de reacciones adversas a medicamentos, principalmente psicofármacos, recogidas por un grupo de consumidores y, más recientemente, a través de la página web de su Agencia de Medicamentos (www.lakemedelsverket.se). Holanda (www.lareb.nl) y Dinamarca (www.dkma.dk) instauraron en 2003 la notificación directa por pacientes, a través de sus respectivas páginas web, usando el mismo impreso que los médicos. El Reino Unido, desde 2007, acepta notificaciones directas de pacientes, a través de un formulario disponible en la web de la Agencia de Medicamentos Británica (www.mhra.gov.uk) y además, practica una política de transparencia, publicando los datos de todas las notificaciones recibidas (<http://www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/>).

Los resultados de las experiencias señaladas^{3,4} sugieren que las notificaciones de los pacientes pueden aportar más detalles sobre el impacto de la RAM sobre su calidad de vida y a menudo explican mejor la naturaleza, significado y consecuencias de las

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0665:FIN:ES:PDF>

² <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0664:FIN:ES:PDF>

³ Aagaard L, Hougaard Nielsen L, Holme Hansen E. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions, A Retrospective Analysis of the Danish Adverse Drug Reaction Database from 2004 to 2006. *Drug Saf* 2009; 32: 1067-1074

⁴ De Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in the Netherlands Three Years of Experience, *Drug*

reacciones adversas a medicamentos⁵.

Por otra parte, se han evaluado las opiniones de los pacientes sobre cómo los médicos responden cuando sus pacientes les presentan posibles reacciones adversas a medicamentos. Los pacientes informaban de que ellos, y no sus médicos, usualmente iniciaban la discusión sobre la posible relación entre el fármaco y los síntomas. Los médicos tendían más a negar que a afirmar la posibilidad de relación, incluso cuando se refería a síntomas bien conocidos asociados a la exposición a un medicamento⁶.

En España, 4 centros de farmacovigilancia (Asturias, Andalucía, Castilla y León, País Vasco), con la ayuda de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), van a desarrollar una experiencia piloto de notificación directa por pacientes al final de este año.

En conclusión, el paciente, como usuario del sistema de salud, ha pasado a ser el centro y en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos tiene un papel relevante que desarrollar, ya que en definitiva es quien toma los medicamentos y sufre sus efectos indeseados.

Saf 2008; 31: 515-524

⁵ Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine, *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. 2003/2004; 16: 5-19

⁶ Golomb B A, Mc Graw J J, Evans M A, Dismadale J E. Physician Response to Patient Reports of Adverse Drug Effects, Implications For Patient-Targeted Adverse Effect Surveillance. *Drug Safety*. 2007; 30: 669-675

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

CRISIS ASMÁTICA GRAVE TRAS INHALACIÓN DE SEMILLAS DE *PLANTAGO OVATA*

Recientemente, la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de un caso de crisis asmática grave asociada a la inhalación de semillas (*Psyllium*, *Ispaghula*) de *Plantago ovata*, en una enfermera de una residencia geriátrica durante la preparación de un laxante (Plantago ovata Normon®). Se trata de una paciente de 31 años, sin alergias conocidas a medicamentos, fumadora ocasional. Diagnosticada de asma desde la pubertad, así como de rinitis alérgica. Pruebas alérgicas (+) con ácaros del polvo doméstico, y epitelios de gato y perro. Últimamente presentaba mal control del asma con uso frecuente de Terbasmin® y disnea de mínimos esfuerzos. El 26/01/2010 mientras preparaba dos sobres de Plantago ovata Normon®, comienza con tos intensa que no cede con Terbasmin®. Tras aviso a la Unidad de Emergencias se le administra salbutamol/ ipratropio en mascarilla y corticoides IV, pese a lo cual empeora y precisa intubación orotraqueal, siendo trasladada a un Hospital donde ingresa hasta el 29/01/2010, en que es dada de alta recuperada. La espirometría fue normal, si bien el volumen residual fue del 72,6%, con una difusión baja (57%). Pruebas alérgicas: Inmunoglobulina E total 227 kU/L (0-100), IgE específica a *Ispaghula* 1,27 kU/L, Prick test (+), tanto a extracto de Plantagen® como a semillas de *P ovata*.

Por otra parte, el Servicio de Alergología del Hospital de Santiago llevó a cabo hace unos años un estudio¹, cuyos objetivos fueron conocer la prevalencia de sensibilización a semillas de *P ovata*, entre sanitarios de residencias geriátricas que preparaban y administraban *P ovata* como laxante a los pacientes, y, comparar dicha prevalencia con la obtenida en un grupo de sanitarios no expuestos a semillas de *P ovata*. De 58 sujetos en el grupo de expuestos, 8 tuvieron sensibilización a semillas de *P ovata*, de ellos 5 pacientes tuvieron síntomas (rinoconjuntivitis y/o asma) y 3 pacientes no tuvieron sintomatología. No se obtuvo ninguna sensibilización en el grupo de no expuestos. Como resultado, la prevalencia de sensibilización en el grupo de expuestos fue de 13,8%.

Comentario: El *Plantago ovata* (*Ispaghula*, *Psyllium*) es un herbáceo de la familia *Plantaginaceae*. Las semillas de *Plantago ovata* se utilizan para la preparación de laxantes de volumen. Las

cáscaras se pulverizan y ese polvo conocido como *Ispaghula*, se dispersa por el aire fácilmente al manipularlo. Se han descrito casos de hipersensibilidad a semillas de *P ovata* en trabajadores de la industria farmacéutica que procesan las semillas² y en personal sanitario que prepara este tipo de laxantes para que sean consumidos por los pacientes.

La prevalencia de sensibilización a semillas de *P ovata* depende del método de diagnóstico, en los profesionales sanitarios varía entre 5% (prick test) y 12% (IgE específica)³ y en el caso de trabajadores de la industria farmacéutica entre el 19% y el 26%⁴. En el estudio del Hospital de Santiago (trabajadores de residencias geriátricas) fue de 13,8%¹. Esto indica que la sensibilización a semillas de *P ovata* en individuos expuestos es alta, lo que ha llevado a reconocer a *Psyllium* como un alérgeno ocupacional.

La inhalación de este producto parece ser la vía más frecuente de sensibilización, con síntomas como rinitis, asma, broncoespasmo, pero también se han descrito reacciones anafilácticas^{5,6} tras la ingestión de laxantes o cereales que lo contienen, en sujetos previamente sensibilizados por vía inhalatoria.

Además, parece ser que el riesgo de sensibilización es mayor con formulaciones en forma de polvo que con formulaciones granuladas.

Los profesionales sanitarios que trabajan con pacientes de edad avanzada, inhalan partículas de las semillas de *P ovata* cuando el laxante se mezcla con agua, actividad que se repite varias veces al día, por lo que es necesario tomar medidas para prevenir la exposición, como es la utilización de *P ovata* en formulaciones que causen menos dispersión de partículas en el aire, como son las formulaciones granuladas.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay 81 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a *P ovata*, de las que 17 son por vía inhalatoria. Hay 3 notificaciones graves (crisis asmática) y 14 leves.

Dada la trascendencia social de esta sensibilización es conveniente que se notifiquen los casos que pudieran conocer los lectores.

- ¹ Bernedo N, García M, Gastaminza G, Fernández E, Bartolomé B, Algorta J, Muñoz D. Allergy to laxative compound (Plantago ovata seed) among health care professionals. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(3):181-9.
- ² Alemán AM, Quirce S, Bombín C, Sastre J. Asthma related to inhalation of Plantago ovata. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(1):20-2
- ³ Malo JL, Cartier A, L'Archevêque J, Ghezzi H, Lagier F, Trudeau C, Dolovich J. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospitals. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(6 Pt 1):1359-66.

- ⁴ Bardy JD, Malo JL, Séguin P, Ghezzi H, Desjardins J, Dolovich J, Cartier A. Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(5):1033-8.
- ⁵ Suhonen R, Kantola I, Björkstén F. Anaphylactic shock due to ingestion of psyllium laxative. *Allergy* 1983;38(5):363-5
- ⁶ Lantner RR, Espiritu BR, Zumerchik P, Tobin MC. Anaphylaxis following ingestion of a psyllium-containing cereal. *JAMA* 1990;264(19):2534-6.

ROSUVASTATINA E INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

Se ha recibido en la Unidad de Farmacovigilancia dos casos graves de hepatitis asociada a rosuvastatina. El primer caso es un hombre de 41 años. Entre sus antecedentes destacan crisis epilépticas generalizadas de repetición con probable epilepsia tóxica y psoriasis. El 18/12/2009 inicia tratamiento con Crestor® (rosuvastatina) 10mg/24h, Atacand® 32 (1/2 comp/24h), Artedil® 20 (10mg/24h). Además, en tratamiento con Adiro® 100mg/24h. Analíticas: (4/12/2009): GGT 566 U/L, GOT 134 U/L, GPT 180 U/L, fosfatasa alcalina 89 U/L. (18/01/2010) bilirrubina total 1,2 mg/dL, creatinina 1,57 mg/dL, GGT 2875 U/L, GOT 504 U/L, GPT 258 U/L, fosfatasa alcalina 417 U/L. El 26/01/2010 ingresa en un hospital por dolor epigástrico, vómitos y alteración analítica. En el TAC toraco-abdomino-pélvico se encuentra discreta hepatomegalia, esteatosis hepática. En la RMN no se observa coledocolitiasis ni coledocolitiasis y el páncreas es normal. Se le suspende Crestor® el 26/01/2010. Con el juicio diagnóstico de hepatitis colestásica es dado de alta el 03/02/2010. Se realiza una revisión el 02/03/2010: bilirrubina total 0,40 mg/dL, creatinina 1,12 mg/dL, GGT 334 U/L, GOT 90 U/L, GPT 72 U/L, fosfatasa alcalina 151 U/L.

El segundo caso es una mujer de 80 años con antecedentes de diabetes mellitus II, hipertensión, hipercolesterolemia, reflujo gástricoesofágico, síndrome depresivo, insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica (FE 30%) y cardiopatía isquémica. Tratamiento: Nexium® 40mg/24h, enalapril 5mg ½ comp/12, Sutril neo® 5 mg, Diamben® ½ comp/12, Crestor® 10mg /24h (desde 18/12/2009), Disgren® 600mg/24h, Primperan® 30ml/8h, venlafaxina 75mg/24h, Xalatan®, Timogel®. Ingresó el 20/01/2010 por intolerancia alimentaria, dolor epigástrico y pirosis de 1 mes de evolución, con astenia y pérdida de apetito. Un mes antes se solicitó gastroscopia con sedación, que no se pudo realizar por vómitos. Analíticas: (20/01/2010): GOT 6142 U/L, GPT 4333 U/L, bilirrubina total 1,22 mg/dl, bilirrubina esterificada 0,96 mg/dL, bilirrubina no esterificada 0,26 mg/dL. (22/01/2010): GOT 1259 U/L, GPT 2494 U/L, GGT 312 U/L, fosfatasa alcalina 237 U/L. Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario 35, Ca-125 614,7. La serología de IgM anti-VHA (25/01/2010), VHB y VHC (20/01/2010), Epstein Barr, IgM anti CMV fueron negativas y la IgG anti CMV positiva. Ecografía abdominal (25/01/2010): signos ecográficos de nefroangioesclerosis con pequeño angiomiolipoma cortical del polo superior renal izquierdo. Discreto engrosamiento mural del colon izquierdo desde ángulo esplénico en sigma. TAC craneal normal. No se realizó gastroscopia por el mal estado general. Fallece el 01/02/2010 con los diagnósticos (entre otros): insuficiencia hepática aguda grave posiblemente tóxica, encefalopatía metabólica, posible neoplasia oculta digestiva, síndrome febril con signos de posible infección generalizada de causa no aclarada.

Comentario: La estatinas son hipocolesterolemiantes efectivos que reducen el riesgo cardiovascular (infarto de miocardio, ictus y procedimientos de revascularización arterial). Los efectos adversos bien documentados y aplicables, en general,

a todas las estatinas son: toxicidad muscular, incluyendo miopatía y rabdomiolisis, y toxicidad hepática¹. En estudios pre y postautorización con estatinas, la incidencia de la elevación de las enzimas hepáticas es de 0,1-3%². Estas elevaciones aparecen, generalmente, en los primeros 6 meses de tratamiento, son asintomáticas, dosis-dependiente y reversibles al suspender el tratamiento con la estatina o disminuir la dosis. No hay una clara evidencia de que se relacionen con un aumento del riesgo de hepatopatía¹.

La rosuvastatina es la sexta estatina que se comercializa en España. Está indicada en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos no ha sido adecuada³. Recientemente, la FDA⁴ ha aprobado una nueva indicación para la rosuvastatina, la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en individuos sin enfermedad cardiaca clínicamente evidente pero con riesgo aumentado en base a la combinación de los siguientes factores de riesgo: edad (>50 años en hombres; >60 en mujeres), y Proteína C reactiva de alta sensibilidad (HS-PCR) >2mg/L y la presencia de, al menos, un factor de riesgo cardiovascular adicional (hipertensión, niveles bajos de HDL-C, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiaca prematura). Esta nueva indicación se basa en los resultados obtenidos en el estudio JUPITER⁵. Sin embargo, el ensayo JUPITER ha sido objeto de crítica⁶ y la FDA recomienda interpretar sus resultados con precaución y no recomendar el uso de rosuvastatina a todos los pacientes con HS-PCR elevada, sino a aquellos que posean algún factor de riesgo cardiovascular asociado.

La rosuvastatina es la estatina de mayor potencia farmacológica. Aunque esto podría teóricamente aportar alguna ventaja, hay cierta controversia respecto a si pudiera afectar a su seguridad. Su perfil de seguridad no difiere del resto de estatinas. En cuanto a la toxicidad hepática, un análisis post-comercialización señaló que la rosuvastatina, al menos durante su primer año de comercialización, presentaba una mayor tasa de efectos adversos hepáticos en comparación con simvastatina, pravastatina y atorvastatina (p<0,05 para simvastatina versus rosuvastatina, p<0,001 para pravastatina y atorvastatina versus rosuvastatina)⁷. Posteriormente, estudios observacionales⁸ sugieren que la rosuvastatina no se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos (insuficiencia hepática aguda, miopatía, rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda) comparado con las otras estatinas.

En conclusión, no está claro si la rosuvastatina presenta un mayor riesgo de daño hepático en comparación con las otras estatinas. Sin embargo, al tratarse de un medicamento de reciente introducción en terapéutica es necesario hacer un seguimiento de su seguridad.

- ¹ Armitage J. The safety of statins in clinical practice *Lancet*. 2007;370(9601):1781-90.
- ² Conforti A, Magro L, Moretti U, Scotto S, Motola D, Salvo F, Ros B, Leone R. Fluvastatin and hepatic reactions: a signal from spontaneous reporting in Italy. *Drug Saf*. 2006;29(12):1163-72.
- ³ Ficha técnica Crestor® www.agemed.es
- ⁴ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199891.htm>
- ⁵ Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT,

- Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.
- ⁶ Rabaeus M. JUPITER may yet change practice. *BMJ* 2008;337:1368.
- ⁷ Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3051-7.
- ⁸ García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(10):943-52.

REGISTRO DE EPISODIOS DE REACCION ADVERSA EN E-OSABIDE HOSPITALARIA

DÍAS	PROT.	T.	MEDICAMENTO	P. ACTIVO	VÍA	BOSIS	FRECUENCIA
	P	MZ	GLUCOPHO 1000 + 2CLK	Potasio	FRV		LIBRE
	P	MZ	GLUCOPHO 500 + 1CLK	Potasio	FRV		LIBRE
	P	MZ	PANTOPRAZOL 40 MG+ SALINO	Pantoprazol	FRV		24 HORAS
	P	PF	PRIMIFERAN 10MG AMP 2ML	Metoclopramí	FRV	10 MG	8 HORAS
	P	PF	PARACETAMOL 10 BOLSAS 100ML	Paracetamol	FRV	1 GRAMOS	8 HORAS
	P	MZ	NOLOTE 20+ SALINO 100ML	Metemol	FRV		ALTERN CSH
	P	PF	ZOFRA 4MG AMP 2ML	Ondansetrón	FRV	4 MG	8 HORAS

La imagen presenta la pantalla de prescripción médica en e-Osabide, pudiendo observarse arriba a la derecha el cuadro ALERTAS.

Desde hace meses funciona en algunos hospitales la Gestión de Ordenes Médicas de prescripción de medicamentos de la aplicación e-Osabide, la cual se extenderá de forma progresiva a todos los Hospitales de Osakidetza, sustituyendo el uso de órdenes en papel. En el Apartado ALERTAS-RAM-Alergias, se pueden registrar las sospechas, tanto de reacciones adversas a medicamentos como de Alergias. Esto va a tener, al menos, dos utilidades, una directa para el paciente, de forma que cualquier médico que en el futuro le atienda estará advertido de que ha sufrido un episodio previo de RAM o alergia, y podrá tenerlo en cuenta a la hora de una nueva prescripción. Además, desde el punto de vista de la Farmacovigilancia se podrá utilizar como sistema de recogida de RAM y alergias. Si los médicos hospitalarios registran e-Osabide los episodios de sospecha de reacciones adversas, no será necesario cumplimentar el formulario de **Tarjeta amarilla**.

X JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

El próximo 30 de septiembre y 1 de octubre de 2010 se celebrarán en Valladolid las X Jornadas de Farmacovigilancia, organizadas por el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Castilla y León, Consejería de Sanidad. Los interesados pueden informarse en <http://www.farmacovigilancia2010.es/>



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** (véase 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 o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.net