

BOLETIN

Número treinta y dos. Marzo 2012. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ADEFOVIR: SINDROME DE FANCONI Y OSTEOMALACIA HIPOFOSFATEMICA
- DABIGATRÁN Y RIESGO DE HEMORRAGIA

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

XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

Las XI Jornadas de Farmacovigilancia se celebraron el 29 y 30 de setiembre y congregaron a profesionales sanitarios de la Administración, la Industria Farmacéutica y la asistencia sanitaria, preocupados por la seguridad de los pacientes. Estas Jornadas fueron financiadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco y los propios asistentes mediante la cuota de inscripción. Además, debido a la dependencia orgánica de la Unidad

de Farmacovigilancia respecto del Hospital de Galdakao-Usánsolo (HGU), Osakidetza y el HGU fueron piezas fundamentales para la adecuada gestión de las Jornadas, facilitando su difusión, la asistencia de los profesionales de Osakidetza y los aspectos de la gestión económica de las Jornadas.

Las Jornadas eligieron por lema "Paciente polimedcado" e intentaron acercar a los asistentes a diversas facetas de la polimedcación y la investigación en Farmacovigilancia.



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

Agomelatina (Valdoxan®)

Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)

Asenapina (Sycrest®)

Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)

Boceprevir (Victrelis®)

Dabigatrán (Pradaxa®)

Denosumab (Prolia®)

Eslicarbazepina (Zebinix®)

Fingolimod (Gilenya®)

Lacosamida (Vimpat®)

Laropiprant (Tredaptive®)

Liraglutida (Victoza®)

Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)

Rivaroxaban (Xarelto®)

Prasugrel (Efient®)

Retigabina (Trobalt®)

Roflumilast (Daxas®)

Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)

Tapentadol (Palexia®)

Vildagliptina (Galvus®)

Se organizaron en 3 mesas redondas y una conferencia de clausura, junto con las sesiones de comunicaciones orales a las mesas y la exposición de comunicaciones en póster. Asistieron 332 congresistas (150 de ellos de Osakidetza) procedentes de todos los ámbitos sanitarios, la mayoría españoles, aunque también profesionales procedentes de Latinoamérica. Se presentaron 14

ponencias en las mesas redondas, así como 94 comunicaciones (80 en forma de póster y 14 en forma de comunicación oral). Los contenidos (Libro de resúmenes y posters) pueden descargarse de la web (<http://www.farmacovigilancia2011.com/>), así como de Gaceta Médica de Bilbao (<http://www.elsevier.es/gmb>).

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

ADEFOVIR: SINDROME DE FANCONI Y OSTEOMALACIA HIPOFOSFATEMICA

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de un caso de osteomalacia hipofosfatémica asociado a la administración de adefovir (Hepsera®).

Se trata de un paciente de 79 años con antecedentes de enfermedad de Paget, monorreno congénito, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica, fractura pertrocantérea cadera derecha (2010) y fractura subcapital de fémur izquierdo en febrero 2011; además, desde 2007 hepatitis B postransfusional en tratamiento con adefovir (10mg/día). En tratamiento con Tromalyt® 150mg/día, omeprazol 20mg/día, Urotrol Neo® 4mg/día, Stilnox® 10mg/día, metazolol 2capsulas/6-8h, Jurnista® 4mg/día, Rivotril® 0,125mg/12h.

Ingresa el 21/09/2011 refiriendo desde hace un año debilidad generalizada, astenia, pérdida de peso de unos 6 Kg, artralgias de características mecánicas en ambas rodillas y hombros, lumbalgia crónica, empeorada en los últimos meses y atrofia de abductores en ambos muslos, junto con dolor incapacitante. Analíticamente se objetivaron niveles disminuidos de fosfato desde 2007, coincidiendo con la introducción del adefovir. El (12/12/2006), previa al tratamiento con adefovir fosfato: 3,3 mg/dl (normal, 2,5-4,7 mg/dl), creatinina 0,8 mg/dl (normal, 0,1-1,4 mg/dl). Posteriormente, (03/08/2011): fosfato 1,2 mg/dl. (23/09/2011): fosfato 1,7 mg/dl, creatinina 1,3 mg/dl, fósforo 570 mg/24h (normal, 350-1000 mg/24h), calcio 46 mg/24h (normal, 100-320 mg/24h), acidosis metabólica (bicarbonato 18 mmol/L (normal, 22-26 mmol/L), PTH 49,2 pg/ml (normal, 10-65 pg/ml), 25 hidroxivitamina D 10 ng/ml (normal 9-47 ng/ml) y excreción aumentada de ácido úrico. La gammagrafía ósea mostró un patrón que sugiere una enfermedad metabólica compatible con osteomalacia y múltiples fracturas costales, cuadro consistente con una hipofosfatemia mantenida que podría estar causada por el antiviral. Se decide retirar el adefovir y sustituirlo por entecavir, junto con suplementos de fosfato, calcio, calcitriol y bicarbonato, observándose una elevación progresiva de los niveles de fosfato, siendo dado de alta (14/10/2011) con un fosfato de 4,1 mg/dl.

Comentario: El adefovir es un análogo de nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa y está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con: (1) enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT-GPT) elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis y (2) enferme-

dad hepática descompensada.

Desde el punto de vista de su seguridad renal, en la ficha técnica se describen el aumento de la creatinina, hipofosfatemia e insuficiencia renal, con una incidencia $\geq 1/100$; así mismo, el Síndrome de Fanconi y la tubulopatía renal proximal, con incidencia desconocida¹. Sin embargo, en algún estudio la toxicidad tubular proximal renal ha sido descrita en el 22-50% de los pacientes recibiendo adefovir a dosis > 30 mg/día durante 72 semanas². La incidencia de nefrotoxicidad a dosis de 10mg/día puede haber sido subestimada; un estudio mostró una incidencia del 5%, tras 30 meses de seguimiento³. En contraste, el síndrome de Fanconi y la osteomalacia hipofosfatémica es una reacción adversa no notificada en pacientes con adefovir 10mg/día. La fisiopatología del daño tubular renal proximal del adefovir, se cree que es debida a toxicidad mitocondrial e inhibición de transportadores ATP dependientes en las células del túbulo proximal⁴. La disfunción renal tubular desencadenaría la osteomalacia por causa multifactorial. El principal mecanismo se relaciona con pérdida urinaria de fosfato que lleva a la desmineralización osteoide (osteomalacia hipofosfatémica), en segundo lugar, la acidosis metabólica ha demostrado ser perjudicial para la mineralización ósea. En tercer lugar, el daño tubular renal reduce la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa con los consiguientes efectos sobre los niveles de 1,25 hidroxivitamina D que contribuye a la enfermedad ósea metabólica⁵.

Hasta el momento, se han publicado 9 casos de osteomalacia hipofosfatémica asociados a adefovir a dosis bajas (10mg/día)^(2,4-11). Todos tenían varias características del Síndrome de Fanconi; la hipofosfatemia se hacía clínicamente evidente después de 6-38 meses de tratamiento y todos los casos se recuperaron después de retirar el adefovir.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) no hay ningún caso de osteomalacia hipofosfatémica asociado a adefovir.

En resumen, el tratamiento prolongado con adefovir a dosis bajas 10mg/día puede ser nefrotóxico y en ocasiones puede dar lugar a una osteomalacia hipofosfatémica grave, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de fosfato y creatinina, dado que este problema se puede resolver con la retirada del adefovir.

1. Ficha técnica de Hepsera® disponible en <http://www.ema.europa.eu/docs/es>

2. Izzedine H, Kheder-Elfekih R, Housset P, Sarkozy C, Brocheriou I, Deray G. Adefovir dipivoxil-induced acute tubular necrosis and Fanconi syndrome in a renal transplant patient. *AIDS* 2009;23(4):544-5.

3. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, Nguyen KK, Levitt BS, Nguyen MH. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009;50(3):727-34.

4. Minemura M, Tokimitsu Y, Tajiri K, Nakayama Y, Kawai K, Kudo H, Hirano K, Atarashi Y, Yata Y, Yasumura S, Takahara T, Sugiyama T. Development of osteomalacia in a post-liver transplant patient receiving adefovir dipivoxil. *World J Hepatol* 2010 ;2(12):442-6.

5. Girgis CM, Wong T, Ngu MC, Emmett L, Archer KA, Chen RC, Seibel MJ. Hypophosphataemic osteomalacia in patients on adefovir dipivoxil. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(5):468-73.

6. Lee HJ, Choi JW, Kim TN, Eun JR. [A case of severe hypophosphatemia related to adefovir dipivoxil treatment in a patient with liver cirrhosis related to hepatitis B virus]. *J Hepatol* 2008;14(3):381-6.

7. Wong T, Girgis CM, Ngu MC, Chen RC, Emmett L, Archer KA, Seibel MJ. Hypophosphatemic osteomalacia after low-dose adefovir dipivoxil therapy for hepatitis B. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):479-80.

8. Jung YK, Yeon JE, Choi JH, Kim CH, Jung ES, Kim JH, Park JJ, Kim JS, Bak YT, Byun KS. Fanconi's Syndrome Associated with Prolonged Adefovir Dipivoxil Therapy in a Hepatitis B Virus Patient. *Gut Liver* 2010;4(3):389-93.

9. Kwon SY, Ahn SY, Ko SY, Jang YM, Choi YH, Kim BK, Choe WH, Lee CH. [A case of osteomalacia related to adefovir in a patient with chronic hepatitis B]. *J Gastroenterol* 2010;56(2):117-20.

DABIGATRÁN Y RIESGO DE HEMORRAGIA

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de 5 casos de hemorragia asociados a Pradaxa® (dabigatrán), uno de ellos con desenlace fatal; 3 casos en mujeres y 2 en hombres. En 4 casos los pacientes tenían una edad >75 años; 2 pacientes presentaban insuficiencia renal crónica (dosis de dabigatrán 110mg/12h). La localización de la hemorragia fue: 2 casos de hemorragia digestiva alta, 1 caso de hematuria, 1 caso de epistaxis, melenas y el caso fatal con hemorragia por recto, uretra, y boca acompañado de shock hipovolémico (se describe a continuación).

Caso Varón de 52 años. AP: Enfermedad de Steinert. Portador de marcapasos implantado en Agosto del 2011 por Bloqueo AV completo. Iniciado tratamiento con dabigatrán 110mg/12h por arritmia cardiaca por fibrilación auricular (última toma 26/12/11). Ingresó el 26/12/2011 presentando TA 80/40 mmHg con mal estado general, deshidratado y mala perfusión distal. Creatinina 1.4 mg/dl (normal, 0,7-1,2), urea 94 mg/dl (normal, 10-50), Hb 16,5g/dl (normal, 13-18), Hto 49% (normal, 40-54), coagulopatía severa. PCR 0.85mg/100ml (normal, 0-0,5). Situación de shock con sangrado activo por boca, recto y uretra. Historia de estreñimiento de 1 mes de evolución. Se le realiza TAC abdominal y colonoscopia: dilatación colónica, probable necrosis de colon derecho y transversal. Habría indicación para realizar colectomía total pero existen problemas de coagulación. Se intenta revertir la anticoagulación mediante sueroterapia intensa, administración de antibiótico, bicarbonato, y de manera repetida fibrinógeno, tranexámico, plasma fresco, factores de coagulación y múltiples concentrados de hemáties. Se inicia hemodiálisis continua. A pesar de tratamiento persiste con coagulopatía severa y sangrado activo digestivo, uretral y por todos los puntos de punción, con deterioro sistémico progresivo y fracaso multiórgano, falleciendo en pocas horas (27/12/2011). Tiempo de protrombina >9 (normal, 0,85-1,2), tiempo de tromboplastina parcial activada >180 seg (normal, 24-36). Juicio clínico: shock hipovolémico, coagulopatía severa, dilatación colónica, probable necrosis de colon derecho y transversal, fracaso multiórgano.

Comentario. El dabigatrán es un anticoagulante oral, inhibidor de la trombina, autorizado (1) para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla y (2) para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo¹.

La aparición de episodios hemorrágicos es una posible reacción adversa, conocida y frecuente para dabigatrán. En los ensayos clínicos se observaron en el 14% de los pacientes tratados en cirugía de cadera o de rodilla y en el 16,5% de los pacientes tratados con fibrilación auricular². Según algunos estudios, el dabigatrán presenta un riesgo de sangrado igual o inferior comparado con warfarina^{3,4}.

Dado que la eliminación de dabigatrán se realiza mayoritariamente por vía renal, la insuficiencia renal constituye un factor de riesgo para la aparición de episodios hemorrágicos y su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Nada más empezar a utilizarse el dabigatrán aparecieron casos mortales de hemorragias en Australia y Japón, que dieron lugar a la publicación de advertencias de seguridad en ambos países. Eran pacientes de edad avanzada y algunos de ellos padecían insuficiencia renal grave. La EMA⁵ publicó una actualización de la seguridad del dabigatrán, informando que a fecha de 6 de noviembre de 2011, en la base de datos Eudravigilance, había 256 casos de muerte por hemorragias con dabigatrán, 21 de ellos en Europa, desde marzo de 2008. Como consecuencia, las agencias reguladoras han revisado la información disponible y emitido las siguientes recomendaciones: (1) antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán debe evaluarse la función renal en todos los pacientes; (2) durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la misma podría disminuir o deteriorarse, (3) en pacientes > 75 años o en pacientes con insuficiencia renal moderada o leve, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año.

A diferencia de la warfarina, con el dabigatrán no es necesario realizar controles periódicos de INR y presenta un menor riesgo de interacciones con medicamentos y alimentos. Sin embargo, presenta 3 inconvenientes importantes: no se puede evaluar la intensidad del efecto anticoagulante, no hay antídoto y además pueden ocurrir complicaciones hemorrágicas graves en pacientes que han sufrido un traumatismo. Se han descrito casos de muertes en pacientes que tuvieron un traumatismo y estaban en tratamiento con dabigatrán⁶.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), a fecha de 17 de febrero de 2012, hay 74 notificaciones que corresponden a un total de 140 sospechas de reacciones adversas a dabigatrán (hay que tener en cuenta que una notificación puede incluir más de una sospecha de reacción adversa). En 60 (81,1%) pacientes se consideró que las reacciones adversas eran graves. En 35 (47,3%) pacientes la reacción fue hemorragia de diversa localización (tabla 1).

En resumen, es necesario insistir en un uso prudente de este fármaco y recordar la importancia de la recogida y el análisis continuado de datos después de la aprobación de un nuevo fármaco, para lo que es imprescindible su comunicación a la Unidad de Farmacovigilancia.

Tabla 1. Localización de la hemorragia en los 35 pacientes de la serie de casos del SEFV

	Nº
Hemorragia gastrointestinal	22
Hemorragia no localizada	4
Hemorragia cerebral	3
Hematuria	4
Epistaxis	3
Hemorragia subdural	2
Hemorragia retroperitoneal	1
Hemorragia uretral	1
Hemoptisis	1
Total	41*

*Una notificación puede contener más de una reacción adversa

1. <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/abril/informe-medicamentos.htm>

2. Nota informativa de la AEMPS. Dabigatrán y riesgo de hemorragias: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. 27 de octubre de 2011. www.agemed.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/home.htm

3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatrán versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2009; 361:1139-51.

4. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatrán

compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72

5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf

6. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatrán. *N Engl J Med* 2011;365:2039-40

REGISTRO DE EPISODIOS DE REACCION ADVERSA EN E-OSABIDE HOSPITALARIA

En todos los hospitales de la red de Osakidetza funciona la prescripción de medicamentos de la aplicación e-Osabide (prescripción electrónica). Desde farmacovigilancia queremos subrayar que adicionalmente la aplicación permite registrar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Cuando se complete el desarrollo de la aplicación, el programa avisará al médico cada vez que prescriba un medicamento/grupo farmacológico al que el paciente ha tenido un episodio previo de reacción adversa **grave** y el médico deberá considerar, por la gravedad e importancia de la misma, si debe exponer al paciente a la posibilidad de una nueva reacción.

En términos prácticos, para registrar una sospecha, en la pantalla de prescripción, arriba a la derecha figura el **Apartado ALERTAS** (figura 1). Nos situamos encima del icono **Reac** y accedemos a la pantalla de registro de RAM, en la que escribimos la reacción adversa (figura 2). A modo de ejemplo si un médico observa una hematuria asociada a dabigatrán que ha motivado el ingreso o que se ha producido durante la hospitalización debería escribir en la ventana de la figura 2, Texto de la reacción, únicamente **hematuria – dabigatrán** y hacer click en el icono arriba a la derecha Añadir, tras lo cual el texto escrito pasa a la ventana superior. Le damos al icono ok de Aceptar para grabar.

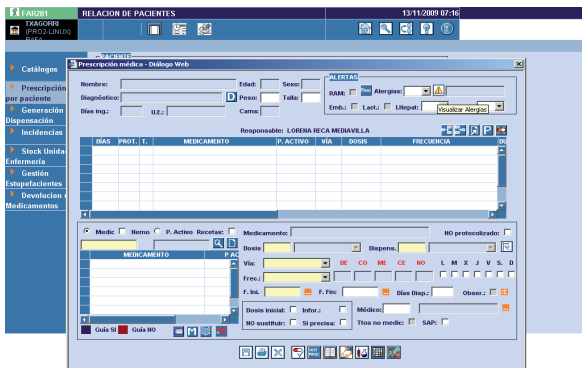


Figura 1. Pantalla de prescripción electrónica de e-Osabide

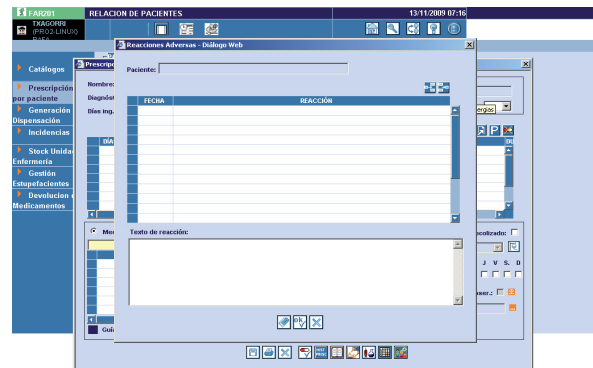


Figura 2. Pantalla de registro de reacciones adversas.

Suscríbase al BOLETIN 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