

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

BOLETÍN INFORMATIVO  
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Volumen 13 / Nº 1/ mayo 2006

### ÍNDICE

1. VI Jornadas de Farmacovigilancia
2. La prevención del riesgo desde los hospitales
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
  - 3.1. Elidel®/Rizan® (pimecrolimus) y Protopic® (tacrolimus) y riesgo de tumores (actualización de la nota informativa 2005/07 de abril de 2005). (29 de marzo de 2006).
  - 3.2. Riesgo de alteraciones renales asociadas al uso de tenofovir. (21 de marzo de 2006).
  - 3.3. Uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. (13 de marzo de 2006).

### VI Jornadas de Farmacovigilancia

# 1

El 30 y 31 de marzo se celebraron las VI Jornadas de Farmacovigilancia, organizadas por la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, junto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El encuentro tuvo lugar en la extraordinaria Sede Central del CSIC.

Estuvieron inscritos más de 300 profesionales sanitarios, participaron invitados 12 ponentes y 6 moderadores de mesa, y se presentaron 86 comunicaciones, firmadas por 456 autores. La Conferencia Inaugural versó sobre la Estrategia Europea de la Gestión del Riesgo y fue impartida por la Dra June Raine, que preside el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento.

El Libro de resúmenes de las VI Jornadas de Farmacovigilancia está disponible en la página web de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid; no obstante, en este número del Boletín RAM deseamos hacer algunas reflexiones sobre lo que allí ocurrió y sobre algunas de las propuestas realizadas por los ponentes y asistentes a las Jornadas que pudieran ser de especial interés para los profesionales sanitarios a los que está destinado este Boletín.

comunicaciones desde todos los ámbitos implicados en la seguridad de los pacientes, en cuanto a medicamentos se refiere.

#### Tabla I.

Ámbito en el que se han realizado los trabajos presentados a las VI Jornadas de Farmacovigilancia.

ÁMBITO	N (%)
Hospital	33 (38)
SFV*	28 (33)
Atención Primaria	8 (9)
Administración Sanitaria	7 (8)
Oficinas de Farmacia	5 (6)
Industria Farmacéutica	3 (3)
Universidad	1 (1)
Distribuidores	1 (1)
<b>TOTAL</b>	<b>86 (100)</b>

\*SFV: Sistemas de Farmacovigilancia: Sistema Español de Farmacovigilancia (17 Centros Autonómicos y la Agencia Española de Medicamentos y PS) y los Sistema de Farmacovigilancia de Portugal, Dinamarca y Perú.

Las comunicaciones procedían de 16 CCAA diferentes, y es de destacar que 7 de los trabajos presentados estaban realizados por grupos compuestos por profesionales de más de una Comunidad Autónoma.

Es muy esperanzador comprobar que la mitad de las comunicaciones se habían realizado con información procedente de más de un centro sanitario, ya que somos conscientes de que la mayoría de las actividades de farmacovigilancia son difíciles de afrontar desde una única institución.

#### ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA

El abordaje de los riesgos del uso de los medicamentos para la población es un proceso en el que se pueden distinguir dos fases.

#### ÁMBITO ASISTENCIAL

El lema propuesto por el Comité Científico de las Jornadas, "Hacia la prevención del Riesgo" concitó el interés de una gran variedad de profesionales, como puede apreciarse en la tabla 1. El mayor número de trabajos fueron realizados en el **ámbito hospitalario**, seguido de las comunicaciones presentadas por los Centros de Farmacovigilancia, aunque se presentaron

MADRID 30 Y 31 DE MARZO  
2006

**VI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA**  
**"HACIA LA PREVENCIÓN DEL RIESGO"**

- **Análisis del riesgo**, que comprende las actividades de farmacovigilancia encaminadas a su identificación, cuantificación y evaluación.
- **Gestión de riesgos**, que comprendería las medidas que las administraciones sanitarias llevan a cabo para adaptar las condiciones de uso de los medicamentos a los resultados de la evaluación, y las estrategias de información de los riesgos y de estas medidas a los profesionales sanitarios, y por supuesto a los pacientes, ya que sin su participación difícilmente se conseguirá un uso seguro y responsable de las intervenciones terapéuticas farmacológicas.

Las comunicaciones presentadas a las Jornadas reflexionaban sobre prácticamente todos estos aspectos de la farmacovigilancia, tal y como puede verse en la tabla 2, incluida la propia **formación** en farmacovigilancia. Al igual que ocurre en la práctica, la actividad más representada fue la de identificación de los riesgos.

En 35 comunicaciones se evaluaba una estrategia o un proceso, lo que sin duda ha sido muy útil para los profesionales sanitarios que están iniciando la misma actividad o están interesados en incorporarla a su práctica asistencial.

**Tabla 2.**  
**Actividades presentadas en las comunicaciones a las VI Jornadas de Farmacovigilancia**

Actividad	N (%)
Análisis de Riesgo	64 (74)
Identificación	52 (60)
Cuantificación	12 (14)
Evaluación	0
Gestión de Riesgo	22 (26)
Medidas Administrativas	7 (8)
Información y Formación	3 (3)
Prevención	12 (14)
<b>TOTAL</b>	<b>86 (100)</b>

**METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS**

En el momento actual un número importante de señales que identifican nuevos riesgos del uso de los medicamentos se detectan evaluando la información procedente de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos -“la tarjeta amarilla”-.

Las Jornadas reflejan esta situación, ya que algo más de la tercera parte de las comunicaciones presentaron un análisis de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas. Es de destacar que el 44% de la información procedía de **estudios observacionales** (Tabla 3). Se han presentado estudios realizados retrospectivamente utilizando registros de diagnóstico hospitalario al alta, la historia clínica

informatizada, el registro español de hepatopatías o el registro español de malformaciones congénitas, y estudios prospectivos, realizados desde las urgencias de hospital o las oficinas de farmacia.

En este número del Boletín RAM intentaremos resumir las propuestas realizadas para el ámbito hospitalario en la mesa redonda dedicada a la prevención del riesgo en el Hospital. Los próximos números del año estarán dedicados a reflejar las ponencias y comunicaciones que se realizaron sobre prevención del riesgo en Atención Primaria, en niños, en población anciana y en otras situaciones especiales.

Dedicaremos un artículo de los próximos boletines al resumen de los dos trabajos a los que el Jurado otorgó el Primer y Segundo Premio de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

**Tabla 3.**  
**Diseño metodológico de las comunicaciones a las VI Jornadas de Farmacovigilancia**

Diseño	N (%)
Estudio observacional	38 (44)
Notificación Espontánea	23 (27)
Descripción de proceso	13 (15)
Casos	5 (6)
Encuesta	4 (5)
Registro de mortalidad	2 (2)
Ensayo randomizado	1 (1)
<b>TOTAL</b>	<b>86 (100)</b>

2

**La prevención del riesgo desde los hospitales**

El hospital es el ámbito asistencial en el que se diagnostican las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más graves, las que ponen en peligro la vida de los pacientes o son mortales. En los últimos años el hospital está siendo el destinatario de una gran proporción de los nuevos medicamentos que se comercializan, medicamentos que en ocasiones tienen un estrecho margen terapéutico y que son utilizados en pacientes con alto riesgo de presentar reacciones adversas.

Por este motivo, el Comité Científico de las VI Jornadas encargó al Dr. Jaume Torelló, del Servicio de Farmacología Clínica de los Hospitales Virgen del Rocío de Sevilla, que realizara una reflexión sobre las actividades

que se pueden implementar en un hospital, con el objetivo de mejorar la prevención de las reacciones adversas a medicamentos.

El Dr. Torelló, en su magnífica intervención, fue desgranando uno por uno todos los procesos que integran las actividades de farmacovigilancia, analizando la situación actual en España con ejemplos muy representativos.

**IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS PROBLEMAS DE SEGURIDAD**

Concluye que en esta actividad es necesario incorporar estrategias efectivas dirigidas a corregir el principal problema: Desde el hospital **se notifica poco y tarde.**

**ESTUDIOS ESPECÍFICOS DE FARMACOVIGILANCIA**

**Dirigidos a conocer el impacto sanitario global de las RAM**

Distintos estudios realizados en hospitales de nuestro país proporcionan resultados similares a los realizados en países de nuestro entorno. Entre el 4 y el 7% de los ingresos hospitalarios se deben a RAM, entre el 4-11% de los pacientes ingresados las presentan, con una mortalidad global hospitalaria por RAM del 0,32% y algo más de la mitad de las RAM se podrían prevenir. Las principales situaciones prevenibles son el mal cumplimiento, la ausencia de tratamiento profiláctico para la RAM, una moni-

torización o seguimiento inapropiado del tratamiento, el uso de un fármaco contraindicado por las condiciones individuales del paciente y la presencia del antecedente de una reacción adversa previa similar con el fármaco o un fármaco semejante.

Conocer mejor la realidad del área sanitaria que atiende el hospital y una mayor coordinación entre los equipos de atención primaria y especializada serviría para corregir los problemas concretos detectados y para sensibilizar a los gestores sanitarios en mejorar los recursos destinados a prevenir estos problemas de seguridad del paciente.

En las Jornadas han sido varias las comunicaciones que abordaban este problema, una de ellas realizada en un hospital de la Comunidad de Madrid.

El Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal presentó el análisis de los pacientes mayores de 65 años, atendidos en el Servicio de Medicina Interna, que en el año 2004 y en el informe de alta constaba el diagnóstico de RAM definido como un código CIE-9: E850 a E949.9. El hospital recogió en el informe de alta de 1.158 pacientes un código de los incluidos en la definición, en medicina interna 277 pacientes, de ellos 156 (69%) eran mayores de 65 años. En casi la mitad, la RAM fue el motivo de ingreso. El estudio concluye que los fármacos más frecuentemente implicados son de uso habitual en los pacientes ancianos (diuréticos, antineoplásicos e inmunosupresores, anticoagulantes, glucósidos cardíacos y corticoides), por lo que para los autores es necesaria una monitorización más estrecha de los tratamientos farmacológicos en este grupo de población.

No podemos dejar de recoger en este Boletín, que frente a los 1.158 casos de RAM recogidos en este estudio en un año, de los cuales al menos la mitad son graves por haber sido causa de ingreso hospitalario, fueron notificados al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid desde el hospital 7 sospechas de RAM. Por lo que de nuevo se constata la reflexión que hacía el ponente de la mesa sobre la infranotificación de sospechas de RAM desde el medio hospitalario, situación que en Madrid es común a todos los hospitales en mayor o menor medida, aunque en los dos últimos años se observa una

marcada tendencia ascendente que esperamos se mantenga en el tiempo.

## CUANTIFICAR EL RIESGO

Según recoge el ponente en su intervención, la mayoría de los estudios encaminados a la cuantificación del riesgo de los medicamentos se realizan en los hospitales. Clasifica las alternativas en tres capítulos, atendiendo a los objetivos de los estudios:

### 1.- Conocer el riesgo comparado de distintas alternativas terapéuticas.

Como ejemplo eligió el estudio realizado en España que confirmó los riesgos elevados de hemorragia gastrointestinal asociados a ketorolaco, piroxicam, indometacina, ketoprofeno, naproxeno y AAS no cardiovascular, incluso cuando se utilizan a dosis bajas. Este estudio permitió estimar la incidencia de hemorragia digestiva por AINE en 152 por millón de personas y año.

### 2.- Comprobar hipótesis y/o identificar grupos de riesgo.

Elegió el ejemplo del estudio que se realizó en España para confirmar la alerta generada por notificación espontánea sobre el posible incremento de coagulación intravascular diseminada en la inducción del parto con dinoprostona. El estudio confirmó esta hipótesis y detectó además que el riesgo también se incrementaba con la inducción del parto con oxitocina. Además identificó factores que se asocian a un mayor riesgo, como son la edad materna superior a 34 años, la existencia de complicaciones durante el embarazo y la edad gestacional superior a 40 semanas.

### 3.- Otros

Como por ejemplo, conocer la magnitud de las RAM potencialmente prevenibles (pacientes con sangrado por anticoagulantes orales o con AINE que teniendo factores de riesgo no se les prescribió o no tomaban el tratamiento adecuado para prevenir este riesgo) o la evaluación de la efectividad de medidas de prevención de riesgos o la eventual detección de nuevas alertas de seguridad de medicamentos.

En varios de los estudios comentados en esta ponencia participaron hospitales de

Madrid, además, y en lo que a las Jornadas se refiere, son varios los trabajos realizados que se encuadran en estas actividades de farmacovigilancia.

Desde el Hospital Severo Ochoa de Leganés se presentó la descripción de los motivos de suspensión de tratamiento con interferón pegilado alfa-2b y ribavirina por RAM en pacientes con hepatitis C. En su estudio, de los 87 pacientes tratados en 2 años, en 15 (17%) se retiró el tratamiento combinado por presentar RAM, las causas más frecuentes fueron las alteraciones tiroideas, las afectaciones de médula ósea (neutropenia, leucopenia, trombopenia y pancitopenia), las neurológicas, incluidos cuadros de depresión, los cuadros de mialgias y artralgias y los cutáneos (rash y prurito asociados a ribavirina), en 6 de los 15 pacientes la causa de retirada fue la presencia de más de una RAM.

Desde el hospital de Alcorcón se presentó un estudio de utilización de Ertapenem durante un periodo de 23 meses, en una serie de 96 pacientes. Además realizan la descripción de las RAM y de los factores de riesgo para presentarlas. Concluyen que el uso en su centro es adecuado, prescribiéndose en infecciones producidas por microorganismo productores de beta-lactamasas.

En el estudio se detectó una frecuencia de reacciones adversas del 36%, en el 7% de los pacientes la RAM fue la causa de la retirada del tratamiento. La aparición de reacciones adversas se asoció con el antecedente de crisis convulsivas y con la existencia de insuficiencia renal.

También desde el hospital Severo Ochoa de Leganés se presentó un estudio analítico cuyo objetivo era comparar la toxicidad renal de vancomicina y teicoplanina. Las cohortes se definieron como los pacientes expuestos a alguno de los antibióticos estudiados durante al menos tres días. En ambas cohortes se definió la toxicidad renal como un incremento del valor de la creatinina por encima de 0,5 mg/dL, el periodo de estudio fue de 15 meses. Se incluyeron 62 episodios de tratamiento con vancomicina correspondientes a 47 pacientes y 90 con teicoplanina correspondientes a 52 pacientes. El incremento de creatinina, según los valores definidos, se produjo en el 11% de los episodios de tratamiento de

vancomicina y en el 3% de los episodios tratados con teicoplanina. Aunque la precisión de la estimación del riesgo relativo entre la toxicidad renal de ambos antibióticos es baja, con una probabilidad del 95% está entre un 7% menos de toxicidad de teicoplanina y 14 veces más toxicidad de vancomicina, con una estimación central de un incremento del 300%.

Es probable que la inclusión en el estudio de un mayor número de pacientes, alargando el periodo de reclutamiento, o lo que hubiera sido mejor, participando más centros, hubiera permitido una estimación más precisa. Esta estrategia además hubiera permitido evaluar sólo el primer episodio de tratamiento y controlar posibles factores de confusión en el análisis del estudio, para evitar las posibles desviaciones de los resultados de este estudio.

### EVALUACIÓN DEL RIESGO

Los criterios que deben tenerse en cuenta en la evaluación de la seguridad de un medicamento son la gravedad e incidencia de la RAM, el nivel de evidencia científica en la que se fundamenta este conocimiento y el grado de esencialidad o comparación de la relación beneficio/riesgo con el resto de alternativas terapéuticas. En el ámbito hospitalario esta actividad es competencia de la Comisión de Farmacia y Terapéutica. El ponente consideró necesaria la existencia de procedimientos estandarizados para realizar esta actividad, tal y como recoge el proyecto GENESIS, impulsado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

En las VI Jornadas no se ha abordado en profundidad este aspecto de la farmacovigilancia.

Para el Dr. Torelló, la Comisión de Farmacia y Terapéutica debe desempeñar también un papel clave en el siguiente proceso, el de gestión de riesgos.

### GESTIÓN DEL RIESGO

Considera el ponente que desde el hospital se pueden llevar a cabo tres tipos de actividades, muy interrelacionadas: las de tipo administrativo, las formativas/informativas y las de investigación. Actividades que para él deberían ser lideradas por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, el Servicio de Farmacia y el Servicio de Farmacología

Clínica, a los que deben apoyar el conjunto de profesionales del hospital.

### Medidas Administrativas

- La SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS para su inclusión o retirada de la Guía Farmacoterapéutica del hospital atendiendo a criterios de evaluación de su seguridad.
- La determinación de sus CONDICIONES DE USO, el seguimiento de su cumplimiento y de la efectividad de estas medidas y modificación de las mismas en función de la información disponible.
- Valoración de los equivalentes terapéuticos sin olvidar consideraciones de seguridad.
- Elaboración de protocolos y programas de seguimiento de los medicamentos en los que se hayan identificado problemas de seguridad.
- Establecer, como uno de los objetivos prioritarios de la Comisión, la promoción de PROGRAMAS ACTIVOS DE FARMACOVIGILANCIA.
- La adopción de medidas encaminadas a optimizar la adecuación de aquellos indicadores incluidos en el Contrato-Programa que estén relacionados con la seguridad de los medicamentos. Puso como ejemplos los indicadores de prescripción de AINE menos gastrolesivos o la notificación de RAM al Centro de Farmacovigilancia.
- La implantación y progresivo desarrollo de tecnologías de la información que faciliten la efectividad de las medidas administrativas, de formación/información e investigadoras. Subraya el papel relevante de los Sistemas de Apoyo a la Prescripción y los Sistemas Alertantes en cuanto a la prevención de RAM y de Errores de Medicación.

### Medidas formativas e informativas

De las medidas que sugiere, cabe destacar el énfasis que realiza sobre la formación pregrado y continuada que se realiza en el hospital y que debe estar orientada a la resolución de problemas y a la aplicabilidad de los conocimientos de farmacovigilancia en la práctica clínica.

De nuevo considera que es la Comisión de Farmacia y Terapéutica la que debe liderar

la difusión de la información de seguridad. Considera necesario que se realice una difusión selectiva, dirigida a los servicios "diana" según patologías y fármacos implicados y que debería agilizarse utilizando el correo electrónico y la Intranet del hospital.

También cree necesario que se haga una difusión activa de los resultados de los estudios de investigación en los que participe el hospital, extendiéndola a todo el área sanitaria. Propone como ejemplo la comunicación de los resultados del análisis de los ingresos hospitalarios causados por medicamentos prescritos en atención primaria.

Es en este grupo de actividades donde más propuestas se han realizado en las comunicaciones realizadas desde los hospitales de nuestra Comunidad.

Desde el hospital Príncipe de Asturias se propone un programa de uso seguro de medicamentos en pacientes al alta. El programa se está implantando de forma progresiva desde noviembre de 2005 y ha requerido: -La elaboración de un díptico dirigido al paciente, adaptado del modelo propuesto por el ISMP-España y la OCU. La existencia de un plan estructurado, consensuado entre la Dirección del Hospital y el Servicio de Medicina Interna, junto a los recursos y el apoyo informático necesarios.

Nos queda añadir que el alta del paciente es el momento idóneo para comprobar si el motivo del ingreso fue por una RAM o si ha ocurrido una RAM durante el mismo, comprobar que se ha dejado constancia en la documentación que se le entrega al paciente, para que se tenga en cuenta en futuras prescripciones e incidir en que sea notificada al Centro de Farmacovigilancia, aspectos éstos que también redundarán en la seguridad de los pacientes.

El Servicio de Farmacia del Hospital de Móstoles presentó su experiencia con el programa "Insuficiencia Renal<sup>®</sup>", editado por la SEFH. La selección de pacientes se realiza mediante un programa informático que detecta los pacientes ingresados con una creatinina superior a 1,5 mg/dL. En un periodo de 10 meses identificaron 93 prescripciones realizadas a 65 pacientes, las recomendaciones más frecuentemente realizadas al prescriptor fueron, por este orden, disminuir la dosis, aumentar el intervalo, ambos y cambiar la vía de admi-

nistración. La recomendación fue aceptada en el 77% de los casos. Además de la posible disminución de la morbilidad por las RAM evitadas, estiman que el programa ha ahorrado coste de tratamiento y de estancia hospitalaria al prevenir las RAM.

También desde el Servicio de Farmacia del Hospital Príncipe de Asturias han presentado en las Jornadas el programa de actualización de información sobre la seguridad de los medicamentos. Para ello revisaron las páginas web de la FDA y de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para comprobar si las modificaciones de ficha técnica por motivos de seguridad concuerdan. También revisaron las alertas entre enero-diciembre de 2005 evaluando la concordancia entre las alertas de la web de la FDA y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Los autores constatan que sería deseable que se mejorara la difusión de las modificaciones de ficha técnica en nuestro entorno.

Coincidimos básicamente con su conclusión. Desde España uno puede suscribirse fácilmente a recibir información de seguridad de la FDA y de la EMA, a través de las páginas web de cada una de estas Agencias Reguladoras, y de forma inmediata recibirá en su ordenador las modificaciones de ficha técnica. Pero, mientras que en la FDA la suscripción puede ser específica para las modificaciones por motivos de seguridad, en la EMA es inespecífica. Cuando uno se suscribe en la EMA recibe todo tipo de modificación, sea cambio de indicación, modificación menor que no afecta a la ficha técnica o modificación que afecta a aspectos de seguridad. Además la información que recibe es sólo que se ha modificado una especialidad junto al enlace a la Evaluación Pública Europea del Medicamento (EPAR). Una vez en el EPAR debe buscar el tipo de modificación. Por lo tanto, para los medicamentos aprobados en Europa por procedimiento centralizado sí disponemos de la información de modificación de las fichas técnicas por motivos de seguridad, pues uno puede

estar suscrito a dicha información, aunque su acceso es tedioso y laborioso.

La AEMPS también hace públicas periódicamente las modificaciones de ficha técnica para incluir las nuevas indicaciones aprobadas a medicamentos ya comercializados y las denominadas "variaciones tipo II", entre las que se encuentran las referidas a la "documentación de seguridad clínica". Sólo cuando la modificación por motivo de seguridad es considerada una alerta de seguridad, porque restringe o modifica las condiciones de uso del medicamento, la AEMPS la difunde en una "Nota Informativa de Comunicación de Riesgos a los Profesionales Sanitarios". A los Servicios de Farmacia de los Hospitales de Madrid esta Nota llega inmediatamente por Fax y correo electrónico, enviada por la Dirección General de Farmacia y PS de la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, a través de lo que se conoce como RED DE ALERTAS. A los hospitales llega de forma simultánea también a las Gerencias. Posteriormente la nota informativa se cuelga en la página web de la AEMPS y de la web de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

Sería interesante conocer qué sistema están utilizando en cada Gerencia para hacer llegar esta información a los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes y evaluar la efectividad del mismo. En la encuesta que realizamos a los profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, el 26% de las respuestas recibidas eran de médicos del ámbito hospitalario del Sistema Madrileño de Salud. El 22% decía sentirse poco o nada informado sobre las alertas de seguridad de los medicamentos, peor informados que los médicos de AP, de atención especializada extrahospitalaria y que los de ejercicio exclusivamente privado. El 10% dice recibir la información inicial por los medios de comunicación general, sin que exista otra vía de información complementaria y sólo el 22% reciben la información por escrito en el lugar de trabajo. Además el 30% dice que pocas veces o nunca han recibido las alertas de seguridad antes de que les

llegue el boletín RAM, con el retraso en el acceso a la información que eso supone. Por tanto, parece que es necesario revisar y mejorar los procedimientos de difusión de la información sobre seguridad de medicamentos dentro de los hospitales (utilizar varias vías, designar responsables), además de crear listas de distribución de correo electrónico abiertas a todos los profesionales sanitarios.

El Servicio de Farmacia del Hospital de Móstoles también presentó en las Jornadas un Programa de prevención de efectos adversos graves en pacientes con un uso prolongado de bifosfonatos por vía parenteral. El programa consiste en la edición de un díptico informativo destinado a los Servicios de Oncología y Hematología y a los pacientes, que incluía consejos sobre el cuidado de la boca y las precauciones necesarias con el objetivo de prevenir la osteonecrosis de mandíbula.

#### Los resúmenes de estos trabajos y las ponencias están disponibles en:

<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3Dlibro+ponencias+2006COLOR.pdf&blobwhere=1119149437965&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>

Los listados de la Agencia Española de Medicamentos y PS, denominadas **variaciones tipo II**, entre las que se encuentran las modificaciones de fichas técnicas por nueva información de seguridad clínica o preclínica se encuentra en: <http://www.agemed.es/actividad/documentos/sgHumana.htm>

#### La Comunicación sobre Riesgos de los Medicamentos en:

[http://www.madrid.org/cs/Satellite?idConsejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&c=CM\\_InfPractica\\_FA&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&sm=1109266100977&idOrganismo=1109266228097&pid=110926544699&language=es&cid=1114194732570&pv=1114194797177](http://www.madrid.org/cs/Satellite?idConsejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&c=CM_InfPractica_FA&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&sm=1109266100977&idOrganismo=1109266228097&pid=110926544699&language=es&cid=1114194732570&pv=1114194797177)

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

**Elidel®/Rizan® (pimecrolimus) y Protopic® (tacrolimus) y riesgo de tumores (actualización de la nota informativa 2005/07 de abril de 2005). (29 de marzo de 2006).**

3.1.

**La Agencia Europea del Medicamento (EMA)** ha hecho público el resultado final de la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), acerca de la seguridad de pimecrolimus (Elidel®/Rizan®) y tacrolimus (Protopic®). Sobre la base de los datos actualmente disponibles, el CHMP no puede concluir en qué medida el uso de Elidel®/Rizan® o Protopic® puede asociarse a los casos notificados de cáncer de piel y linfoma. El CHMP ha solicitado a las compañías titulares de la autorización de estos productos la obtención de mayor información relativa a la seguridad a largo plazo.

**Recomendaciones y conclusiones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la EMA.** La AEMPS desea recordar a los profesionales

sanitarios las recomendaciones indicadas en la nota informativa 2005/07 sobre los siguientes aspectos:

1. Elidel®/Rizan® y Protopic® están indicados para el tratamiento de la dermatitis atópica en adultos y en niños a partir de los dos años de edad que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales (corticoides tópicos). No deben utilizarse como primera línea de tratamiento.
2. No deben utilizarse en pacientes inmunocomprometidos, ni en menores de 2 años.
3. Ambos productos deben administrarse durante periodos cortos de tiempo y en el tratamiento a largo plazo se hará de forma intermitente, utilizando las dosis mínimas necesarias para controlar la sintomatología

del paciente. En el caso de que la sintomatología no mejore o empeore, debe confirmarse el diagnóstico y considerarse otras opciones terapéuticas

4. El tratamiento con Elidel®/Rizan® o Protopic® debe iniciarse únicamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

La AEMPS en coordinación con la EMA y con el resto de autoridades sanitarias europeas está actualizando la ficha técnica y el prospecto de estas especialidades farmacéuticas.

**Nota completa en:**

[http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI\\_2006-3.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI_2006-3.pdf)

**Riesgo de alteraciones renales asociadas al uso de tenofovir (21 de marzo de 2006).**

3.2.

**Antecedentes:** Asociadas al tratamiento con tenofovir pueden presentarse alteraciones renales (insuficiencia renal incluyendo casos agudos, tubulopatías incluyendo síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica). Estas potenciales reacciones adversas se describen en la ficha técnica de Viread® y de Truvada®, en las cuales también se incluyen recomendaciones concretas sobre la vigilancia de la función renal de pacientes tratados con tenofovir y pautas de administración en pacientes con insuficiencia renal con objeto de reducir en lo posible la aparición o agravamiento de alteraciones renales.

**Alerta de seguridad:** Se han notificado casos de alteraciones renales en pacientes en los que no se habían puesto en práctica las referidas recomendaciones de la ficha técnica.

**Recomendaciones de la AEMPS:** La AEMPS considera necesario recordar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos respecto al tratamiento con tenofovir, recogidos en las fichas técnicas de Viread® y Truvada®:

- Se recomienda la monitorización de la función renal (mediante medición del aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del tratamiento con tenofovir, cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses en todos los pacientes. En pacientes con riesgo o historia de disfunción renal, y en pacientes con insuficiencia renal, se debería considerar monitorizar la función renal con mayor frecuencia (ver sección 4.4. de las fichas técnicas)
- Si se observase un valor del fosfato sérico <1,5mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a <50 ml/min (ver sección 4.2 de la FT), la evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa y potasio en sangre y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal) y ajustarse el intervalo de dosis (ver sección 4.4. de las fichas técnicas).

Además, debería considerarse la interrupción del tratamiento con tenofovir en pacientes con una disminución del aclaramiento de creatinina a <50 ml/min o disminución del fosfato sérico a <1,0 mg/dl (0,32mmol/l)

- Es necesario un ajuste del intervalo de dosis en los pacientes con insuficiencia renal previa que reciben tenofovir, o en pacientes que por cualquier razón desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento (ver sección 4.2. de las fichas técnicas).

Debe evitarse el uso de tenofovir de forma concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos. Si el uso concomitante de tenofovir y fármacos nefrotóxicos es inevitable, ha de controlarse semanalmente la función renal (sección 4.4 y 4.5 de las fichas técnicas).

**Nota completa en:**

[http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI\\_2006-2.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI_2006-2.pdf)

## Uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad (13 de marzo de 2006).

3.3.

**Fuente de información:** Estudios epidemiológicos.

**Alerta de seguridad:** Riesgo de hepatotoxicidad con amoxicilina-clavulánico.

### Conclusiones y recomendaciones de la AEMPS y CSMH:

1. El riesgo de hepatotoxicidad aguda de amoxiclavulánico es conocido desde hace años y se encuentra recogido en la ficha técnica de todos los productos comercializados en España. El patrón funcional de hepatotoxicidad puede ser variable, aunque hasta ahora se han descrito fundamentalmente lesiones colestásicas y mixtas que parecen relacionarse con una edad más avanzada. El mecanismo fisiopatológico de producción de la toxicidad es desconocido, si bien una proporción relevante de pacientes presenta signos concomitantes de hipersensibilidad.
2. La lesión hepática aguda puede ocurrir durante el tratamiento y hasta varias semanas después de finalizado el mismo. No se ha demostrado que la monitorización de la función hepática pueda servir para prevenir o detectar precozmente la lesión hepática.
3. La incidencia estimada de hepatotoxicidad en los adultos es de 1 caso por cada 10.000 cursos de tratamiento. La frecuencia podría ser inferior en población pediátrica (<16 años), aunque se carece de información apropiada en este segmento de edad. Aunque se han apuntado algunos factores de riesgo (edad superior a 60 años y la dura-

ción de tratamiento), en principio todos los pacientes que tomen el medicamento son susceptibles de presentar hepatotoxicidad.

4. En el año 2004, se ha estimado que a cargo del Sistema Nacional de Salud se han dispensado más de 5,6 millones de cursos de tratamiento de amoxiclavulánico en adultos y 1,6 millones en niños, representando el 51% del consumo extrahospitalario de todos los beta-lactámicos y el 34% de todos los antibióticos.
5. De acuerdo con los datos del Registro realizado en España por el Grupo Español para el Estudio de la Enfermedad Hepática inducida por Medicamentos, la hepatotoxicidad aguda inducida por amoxicilina-ácido clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta. Esto se debe al elevado uso que se realiza de este medicamento, que convierte una reacción adversa de baja frecuencia en un problema de salud pública.
6. La asociación amoxicilina-ácido clavulánico sólo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas. Según los expertos consultados, el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado. En este sentido debe de recordarse que:

- La resistencia adquirida del neumococo (*S. pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.
- Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales y en general no requieren tratamiento antibiótico. Las infecciones causadas por *S. pyogenes* son susceptibles de tratamiento con penicilina V o con amoxicilina. Dado que el *S. pyogenes* no es productor de beta-lactamasas, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia a los antibióticos antes citados y se desaconseja su uso.
- Para conocer el tratamiento empírico adecuado a cada infección según la localización y el patrón epidemiológico en España se recomienda consultar las guías clínicas de las sociedades científicas. A modo de orientación, se incluye como anexo a esta nota un resumen de las recomendaciones de tratamiento de las infecciones más frecuentes en la comunidad, extractado de los protocolos clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Asociación Española de Pediatría, Academia Americana de Pediatría y expertos consultados. También se recomienda seguir el documento sobre utilización de antibióticos en atención primaria recientemente publicado por varias sociedades científicas.

#### Nota completa en:

[http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI\\_2006-1.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI_2006-1.pdf)

**Tabla 3.**

### Resumen del Anexo a la NI 2006/01 (ver documento original para dosis y pautas del tratamiento)

Infección	Bacterias (% prevalencia)	Antibiótico
Faringo-amigdalitis	<i>S. pyogenes</i> (15-20) (el 80% víricas)	Penicilina V*. Alternativa: Amoxicilina*
Otitis media aguda tratamiento	<i>S. pneumoniae</i> (35), <i>H. influenzae</i> (25)	<b>Niños menores de 2 años:</b> Amoxicilina*. <b>Niños mayores de 2 años:</b> diferir antibiótico 48-72 horas. Si éste se inicia: Amoxicilina* <b>Si fracaso en 3 días:</b> Amoxi-clavulánico
Sinusitis aguda	<i>S. pneumoniae</i> (30-40) <i>H. influenzae</i> (20)	Amoxicilina* <b>Si fracaso en 3 días:</b> Amoxi-clavulánico*
Reagudización bronquitis cónica	<i>H. influenzae</i> (50) <i>S. pneumoniae</i> (15-25) <i>M. catarrhalis</i> (10-30)	Amoxi-clavulánico*
Neumonía Adquirida en la Comunidad que no requiere hospitalización	<i>S. pneumoniae</i> (20-65), <i>H. influenzae</i> (3-10), <i>Legionella</i> (2-10), <i>Mycoplasma</i> (2-18) Virus	<b>Neumonía típica:</b> <b>Niños:</b> Amoxicilina* Alternativa: Amoxi-clavulánico* <b>Adultos:</b> Amoxicilina*. Si bronquitis crónica: Amoxi-clavulánico* <b>Neumonía atípica:</b> <b>Niños:</b> eritromicina, claritromicina, azitromicina. <b>Adultos:</b> Claritromicina <b>Etiología indeterminada (adultos):</b> Claritromicina o Levofloxacin
Cistitis (no complicada extrahospitalaria)	<i>E. coli</i> (90) (urocultivo y antibiograma, excepto en mujeres sin recurrencia)	Fosfomicina trometamol monodosis de 3 gr o Ciprofloxacino 250 mg/12 h x 3 d. Ofloxacino 200 mg/12 h x 3 d. Cefadroxilo 500 mg/12 h x 3-5 d

\* Macrólidos o quinolonas en pacientes alérgicos a penicilinas

# RAM

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.**
- **Para todos los medicamentos:**
  - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

**BOLETÍN INFORMATIVO**  
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

**SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**  
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a

**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid**  
**Sub. Gral. de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios.**  
**Dirección General de Farmacia y P.S.**

P.º Recoletos, 14 - 2.ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18  
Correo Electrónico [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org) -  
[http://www.madrid.org/cs/Satellite?idConsejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&c=CM\\_InPractica\\_FA&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&sm=1109266100977&idOrganismo=1109266228097&pid=1109265444699&language=es&cid=1114194732570](http://www.madrid.org/cs/Satellite?idConsejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&c=CM_InPractica_FA&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&sm=1109266100977&idOrganismo=1109266228097&pid=1109265444699&language=es&cid=1114194732570)

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.  
Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

**Comité de Redacción:**

**Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva. Carmen Ibáñez Ruiz**

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7813 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)  
Dep. Legal: M-17811-1993



Dirección General de Farmacia  
y Productos Sanitarios

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO

**Comunidad de Madrid**



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos sanitarios