

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

BOLETÍN INFORMATIVO

DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Volumen 20 / N° 2 / julio 2013

Índice

1. Riesgos de las inmunoglobulinas intravenosas
2. Neuropatía periférica en el Parkinson, levodopa y B12
3. //notificaRAM y la notificación de los ciudadanos
4. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/Ti poNoti.aspx?com=13>

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

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

Riesgos de las inmunoglobulinas intravenosas

1

Los preparados de inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa (Ig IV) se utilizan para el tratamiento de inmunodeficiencias (principalmente hipogammaglobulinemias, síndrome de inmunodeficiencia primaria y SIDA congénito) y para un grupo cada vez mayor de enfermedades con base autoinmune (trombocitopenia, Guillain-Barré, enfermedad de Kawasaki, polineuropatías...)¹.

Contienen principalmente Inmunoglobulina G (Ig G) con un amplio espectro de anticuerpos contra agentes infecciosos, pues contienen los anticuerpos presentes en la población normal, con la proporción de las distintas subclases de Ig G habitual en el plasma humano nativo, al prepararse a partir de mezclas de plasma de no menos de 1.000 donantes, utilizando métodos que eviten la transmisión de infecciones y controlen su actividad procoagulante².

Hay dos tipos de presentaciones: liofilizada (polvo que debe ser reconstituido antes de la administración) o líquida (que no necesita reconstituirse). Estas últimas han sido introducidas más recientemente en el mercado; en España han sido autorizadas a partir de 2006¹.

Las diferencias en los procesos de fabricación implican diferencias en parámetros como el pH y la osmolaridad (cuyos límites están regulados en la Farmacopea Europea²), en la presencia de estabilizantes y en su contenido en sodio, que pueden influir en su perfil de seguridad. Por ejemplo, la utilización de sacarosa como estabilizante se relacionó con la aparición de insuficiencia renal aguda³ y ya no está presente en ninguna Ig IV comercializada en España.

En la Farmacopea también se establecen límites, entre otras cosas, para la cantidad que pueden contener

de Ig-A, anticuerpos frente a antígeno de superficie de VHB, hemaglutininas anti-A y anti-B, anticuerpos anti-D, actividad anticplemento o actividad de precalicreína².

Estos límites se relacionan con algunos de los problemas asociados a estos medicamentos, como las reacciones anafilácticas, los eventos trombóticos, la transmisión de infecciones o la anemia hemolítica.

La posibilidad de transmisión de agentes infecciosos ha sido y es una de las principales preocupaciones con estos medicamentos, por lo que se toman medidas como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones tanto en las donaciones individuales como en las mezclas de plasma, así como la inclusión de procesos en la fabricación para eliminar e inactivar virus.

La transmisión de hepatitis C a pacientes que habían recibido inmunoglobulina IV en los años 80 fue determinante en la incorporación de técnicas de inactivación de virus en el proceso de fabricación^{4,5,6}. Pese a las medidas de precaución, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de otros agentes infecciosos, emergentes o de naturaleza desconocida.

Otro de los problemas son los eventos tromboembólicos que se atribuyen a aumentos temporales de la viscosidad de la sangre, y en cuya aparición pueden influir la recepción de dosis altas en periodos cortos de tiempo, las características de la formulación administrada (carga de proteínas, estabilizantes, osmolaridad, trazas de factores de coagulación), así como factores de riesgo del propio paciente (edad avanzada, obesidad, inmovilización, deshidratación, síndromes de hiperviscosidad, hipertensión, diabetes, antecedentes de episodios trombóticos...)^{1,7}. En 1996 se recibieron en el Centro de Farmacovigilancia procedentes de un hospital

de Madrid varios casos de enfermedad venooclusiva hepática, atribuidos inicialmente a carmustina, en pacientes que habían recibido terapia de acondicionamiento para trasplante de médula ósea autólogo; tras analizar la cohorte de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea en el hospital se confirmó un incremento de la frecuencia de este problema en los pacientes que habían recibido inmunoglobulinas, introducidas poco tiempo antes en el esquema terapéutico.

También se conoce la posibilidad de adquisición pasiva por los pacientes de isohemaglutininas anti-A y anti-B, lo que facilita que los eritrocitos se recubran de anticuerpos y en la presencia de complemento se produzca eritrofagocitosis⁸. El riesgo de hemólisis es mayor en pacientes que reciben altas dosis de Ig IV (independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días), los que tienen grupo sanguíneo distinto de 0 y los que presentan estados inflamatorios subyacentes. En algunos pacientes la hemólisis puede tener trascendencia clínica, originando anemia hemolítica, y en ocasiones puede producir insuficiencia renal relacionada con la hemólisis, así como coagulación intravascular diseminada y muerte¹.

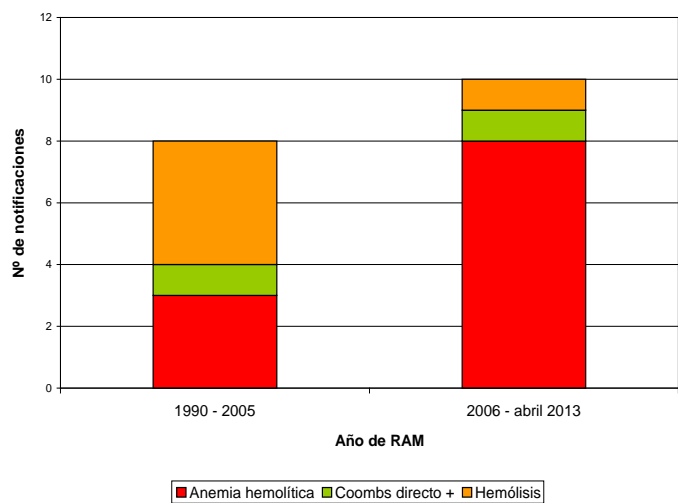
En los últimos años se han publicado al menos 63 casos de anemia hemolítica por inmunoglobulinas, y en las series de casos se observa que la frecuencia de anemia hemolítica es mayor en los pacientes que reciben formulaciones líquidas respecto a los que reciben presentaciones liofilizadas de inmunoglobulinas. En las presentaciones líquidas los títulos de anti-A y anti-B son más altos que en las liofilizadas, existiendo diferencias entre las diferentes marcas comerciales y hay publicados casos de anemia hemolítica a partir de títulos de Anti-A 1/16, incluidos dentro de los límites aceptados por la Farmacopea Europea^{8,9}.

Notificaciones de hemólisis en FEDRA

Puesto que la frecuencia de hemólisis parece haberse incrementado en los últimos años, probablemente en relación con la comercialización y el uso de inmunoglobulinas en presentaciones líquidas, revisamos la base nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) en este sentido.

La búsqueda incluye las notificacio-

Figura 1. Reacciones adversas hemolíticas por Ig IV notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.



nes espontáneas en las que figura como fármaco sospechoso **inmunoglobulina humana polivalente o inmunoglobulina G humana** y como reacción adversa las incluidas en los términos de alto nivel **Anemia hemolítica o Anemia hemolítica inmune o Hemólisis NCOC** o el término preferente **Prueba directa de Coombs positiva** y se realizó el 26/04/2013.

En FEDRA figuran 18 notificaciones de alteraciones hemolíticas con inmunoglobulinas (el 5% de todas las notificaciones con inmunoglobulinas). Mientras que se notificaron 8 casos ocurridos en los 16 años que van desde 1990 hasta 2005 (previos a la autorización de las presentaciones líquidas), ya se han notificado 10 casos ocurridos después de 2006 (Figura 1). Hay 11 notificaciones de anemia hemolítica, 5 de hemólisis y 2 de prueba de Coombs directa positiva. De las anemias hemolíticas, 5 pacientes se habían recuperado en el momento de la notificación, 4 estaban en recuperación y 2 no se habían recuperado. Todos los casos de hemólisis se habían recuperado. En cuanto a los 2 casos con prueba de Coombs directa positiva el desenlace es desconocido en un caso y figura como recuperado en el otro.

En la Figura 2 puede observarse la evolución de las notificaciones de reacciones adversas hemolíticas a lo largo del tiempo y los medicamentos sospechosos de haber producido la reacción. Todas las notificaciones de hemólisis ocurridas a partir de 2006 corresponden

a presentaciones líquidas en concentración de 50 mg/ml (Privigen® y Kiovig®), 8 de ellas son anemias hemolíticas.

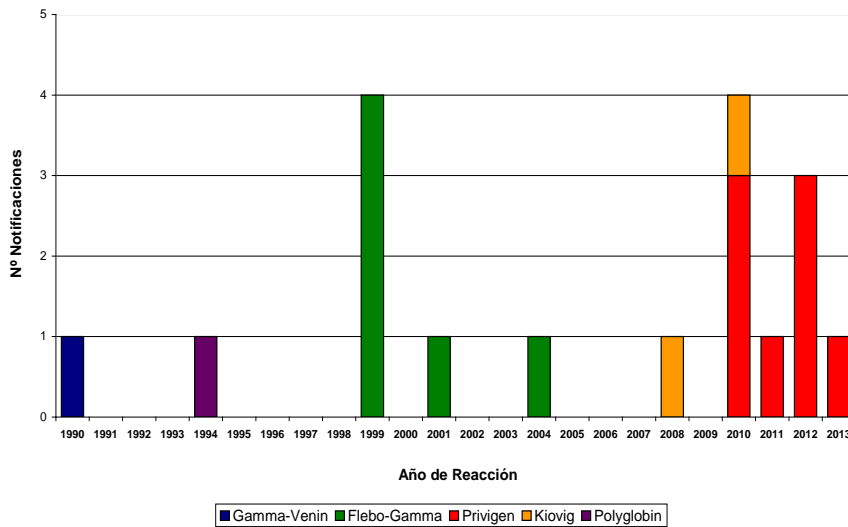
En el Sistema Madrileño de Salud sólo el 0,8% de los envases de inmunoglobulinas IV prescritos desde enero de 2012 hasta abril de 2013 corresponden a presentaciones en polvo. En la Figura 3 pueden observarse los datos de consumo por marca y concentración en la Comunidad de Madrid.

Recientemente se ha retirado un lote de una inmunoglobulina en solución para perfusión por presentar un resultado fuera de especificaciones de hemaglutinina anti-A, según recoge la Nota informativa¹⁰, pero parece que también existe un mayor riesgo de anemia hemolítica en los preparados de Ig IV cuyo contenido en hemaglutininas anti-A y anti-B se encuentran en el límite alto de las especificaciones de la Farmacopea, lo que podría justificar una revisión de los límites de hemaglutininas en estos medicamentos y reforzar las medidas encaminadas a disminuir este riesgo.

La posibilidad de que algunas presentaciones líquidas contengan hemaglutininas en el límite superior y el aumento del consumo de este tipo de presentaciones podría explicar el mayor número de notificaciones de reacciones hemolíticas recibidas en los últimos años.

Es importante tener en consideración los problemas relacio-

Figura 2.- Evolución temporal de las notificaciones de hemólisis por Ig IV



nados con las inmunoglobulinas para utilizarlas de forma segura, pues a la hora de seleccionarlas deben tenerse en cuenta tanto los factores de riesgo del paciente como las diferentes características de las distintas especialidades que contienen inmunoglobulinas.

Respecto a la hemólisis en concreto, es preciso controlar la posible aparición de signos y síntomas sugerentes, con objeto de retirar el tratamiento y tomar las medidas oportunas antes de que llegue a tener repercusión clínica, y en los pacientes con mayor riesgo valorar

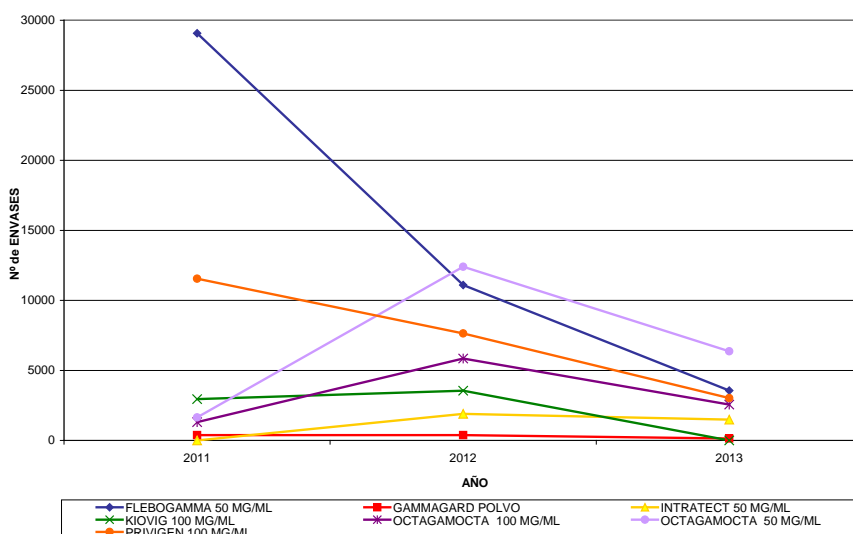
la utilización de presentaciones con títulos más bajos de hemaglutininas.

Aunque las reacciones adversas revisadas en este Boletín sean conocidas y estén bien recogidas en las fichas técnicas de las inmunoglobulinas, deben notificarse al Centro de Farmacovigilancia, por su relevancia clínica.

Bibliografía

1. Fichas Técnicas de especialidades que contienen Inmunoglobulina Humana Normal. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. En: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration. (01/2012:0918) European Pharmacopoeia 7.5. 4645-6.
3. Sorensen R. Expert Opinion Regarding Clinical and Other Outcome Considerations in the Formulary Review of Immune Globulin. *JMCP* 2007; 13: 278-83.
4. Bjoro K. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *NEJM* 1994; 331: 1607-11.
5. Yap PL. The viral safety of intravenous immune globulin. *Clin Exp Immunol* 1996; 104 (Suppl 1): 35-42.
6. Razvi S, Schneider L, Jonas MM, Cunningham-Rundles C. Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin Immunol* 2001; 101: 284-8.
7. Marie I. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 714-21.
8. Kahwaji J. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1993-7
9. Baxley A. Hematologic toxicities associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol*. 2011; 11: 1663-7.
10. Alerta Farmacéutica R 27/2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/2013/calidad_27-13-octagamoccta.htm

Figura 3.- Consumo de Inmunoglobulinas en la Comunidad de Madrid (Enero 2011- Abril 2013)



Datos proporcionados por la Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Neuropatía periférica en el Parkinson, levodopa y B12

La neuropatía periférica se presenta en un 2,4% de la población general y en un 8% de los mayores de 55 años. En su etiología se han implicado causas tóxicas, metabólicas, infecciosas e inflamatorias. En pacientes diabéticos la prevalencia puede llegar al 26,4%. Otras enfermedades que pueden cursar con neuropatía periférica son el hipotiroidismo y la insuficiencia renal. El déficit de vitamina B12 puede dar lugar a una polineuropatía de tipo axonal que puede presentarse sin anemia en un 25% de los pacientes. Según el tipo de fibra afectada se pueden clasificar en motora-sensitiva, larga-corta o somática-autonómica y la afectación de la fibra puede estar localizada en el axón o en la mielina. Los síntomas son muy variados según las estructuras afectadas: pérdida de fuerza, debilidad muscular, fasciculaciones, parestesias, hipersensibilidad táctil, dolores quemantes, hipotensión ortostática, disfunción eréctil, alteraciones digestivas o urinarias o alteración de pares craneales.

La enfermedad de Parkinson no se encuentra entre las enfermedades que se han asociado con la aparición de neuropatía periférica. En los últimos años se han publicado los resultados de dos cohortes sin grupo control en las que se analiza la frecuencia de presentación de neuropatía periférica en pacientes con enfermedad de Parkinson. En un grupo de 23 pacientes, presentaron neuropatía 10 (43%)¹, en la otra cohorte de 500 pacientes con Parkinson la presentaron 37 (7%)². También se han publicado los resultados de dos cohortes controladas, una con 37 pacientes por grupo, en la que presentaron neuropatía 14 (38%) pacientes en el grupo con enfermedad de Parkinson y 3 (8%) en el grupo de pacientes sin enfermedad de Parkinson³.

En la otra cohorte controlada de 58 pacientes por grupo, presentaron neuropatía 32 (55%) de los pacientes con enfermedad de Parkinson y 5 (9%) de los pacientes del grupo control⁴.

Además, en algunos de estos estudios se hizo un abordaje caso control para evaluar los factores de

riesgo de la neuropatía en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

En uno de los estudios, de 14 pacientes con neuropatía y enfermedad de Parkinson presentaron déficit de B12 7 (50%) frente a 3 (8%) de los 28 controles con neuropatía sin enfermedad de Parkinson. En los pacientes con polineuropatía y enfermedad de Parkinson se encontró correlación negativa entre la dosis acumulada de levodopa y los niveles de B12³.

En otro estudio, de 34 pacientes con enfermedad de Parkinson, presentaron déficit de B12 o incremento de homocisteína o metilmalónico 32 (94%) pacientes, frente a 26 (10%) pacientes en el grupo control de 258 pacientes sin enfermedad de Parkinson. En los pacientes con polineuropatía y enfermedad de Parkinson la dosis acumulada de levodopa se correlacionó con la gravedad de la polineuropatía. En este estudio se identificaron los pacientes con Parkinson y enfermedades neuromusculares distintas de la neuropatía; de los 22 pacientes con estas características ninguno tenía déficit de B12².

RELACIÓN ENTRE LEVODOPA Y DEFICIT DE VITAMINA B12

Una de las hipótesis que se ha planteado para apoyar el papel causal de la levodopa es que en la transformación metabólica de levodopa a 3-O-metildopa se produce incremento de la homocisteína, que para ser depurada del organismo requiere como cofactor a la vitamina B12, por lo que se produciría una deficiencia de esta vitamina.

PUBLICACIONES DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA CON LEVODOPA

Dos revisiones recientes de la literatura no mencionan ningún caso publicado de neuropatía periférica con levodopa en comprimidos, pero recogen 12 casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con Duodopa®, una presentación de levodopa/carbidopa en gel para administración intestinal continua, mediante una sonda introducida en duodeno o yeyuno superior a través de una gastrostomía endoscópica percutánea, con una sonda transabdominal externa, una sonda intestinal interna y una bomba portátil. De los 12 casos, 5 pertenecen a 3 pequeñas cohortes sin grupo

control de 9, 15 y 20 pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa intestinal, con una frecuencia de 10% a 13%⁵.

REVISIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA CON LEVODOPA EN FEDRA

Se hizo una consulta de las notificaciones introducidas hasta el 16/4/2013 en la base nacional de sospechas de reacciones adversas, FEDRA, con el principio activo levodopa como sospechoso por sí mismo o en interacción y el término agrupado de alto nivel neuropatía periférica. Se habían registrado 13 notificaciones, todas ellas espontáneas y todas con el medicamento Duodopa®, lo que indica que la mediana de edad es de 67 años, con un rango de 61 a 80 años (es desconocida en 6 casos), siete (54%) son mujeres. Las reacciones adversas se presentan entre tres y quince meses después de iniciar el tratamiento con Duodopa®, lo más frecuente en forma de polineuropatía axonal sensitivo motora en 6 casos y neuropatía periférica en 4 casos. En cuanto a las pruebas complementarias 10 de los pacientes presentaban alteraciones en alguno de los parámetros que sugieren déficit de vitamina B12: la propia vitamina B12 estaba disminuida en 5 pacientes, la homocisteína aumentada en 7 casos y el metilmalónico aumentado en orina en 4. En cuatro de los pacientes se produjo mejoría con la disminución de la dosis de levodopa y la administración de suplementos de vitamina B12. La dosis sólo constaba en 2 pacientes y era superior a la dosis que se administra en comprimidos. En 6 pacientes se conocía que la enfermedad de Parkinson tenía una evolución entre 10 y 23 años.

PRESCRIPCIÓN DE DUODOPA EN LA COMUNIDAD DE MADRID

En la figura 1 se refleja la evolución ascendente de las prescripciones de Duodopa® tomando como unidad el número de envases prescritos cada mes durante los años 2011 a abril de 2013, con un incremento del 117% en el mes de abril de 2013 respecto al mismo mes del 2011. La dosis diaria de Duodopa®

que puede recibir un paciente, según las recomendaciones de la ficha técnica, es muy variable. En la tabla 1 se representa una simulación del número de pacientes/año que estarían tratados con Duodopa® suponiendo una dosis diaria de 870 mg/d y una dosis de 2.150 mg/d. Bajo estos supuestos el número de pacientes nuevos se habría incrementado en un 58% en 2012 respecto a 2011 y en un 13% en 2013 respecto a 2012.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa

pueden presentar disminución de la concentración de vitamina B12, por lo que sería recomendable realizar controles periódicos de esta vitamina y administrar suplementos si es necesario. Si el paciente presenta neuropatía periférica también habría que descartar que la concentración de vitamina B12 esté disminuida y suplementar si es baja.

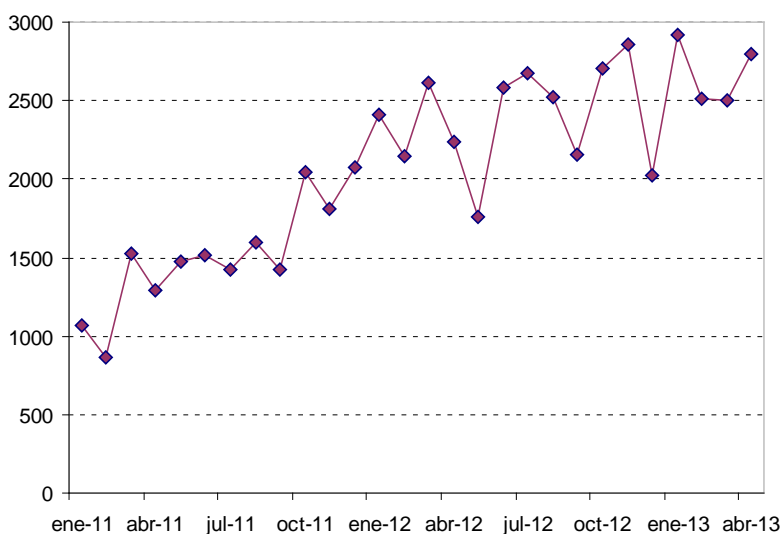
La neuropatía periférica es una entidad con manifestaciones clínicas muy variadas que pueden afectar la funcionalidad de la vida diaria del paciente. Los medicamentos se

encuentran entre los agentes etiológicos que se han relacionado con su aparición, siendo la neuropatía de tipo sensitivo y subaguda la más frecuente⁷. Por tanto, en la etiología de una neuropatía periférica tendría que valorarse si la medicación que toma el paciente puede tener un papel como agente causal del cuadro y, si existe alguna posibilidad, comunicarlo al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Tabla 1. - Cálculo de pacientes/año tratados con Duodopa® en la Comunidad de Madrid. Para el supuesto 1 se considera que el paciente recibe una dosis de 870 mg/d, para el supuesto 2 se considera que el paciente recibe 2150 mg/d de Duodopa®

Año	Supuesto 1 870 mg /día	Supuesto 2 2.150 mg/día
2011	798	322
2012	1264	511
Enero-abril 2013	1439	582

Figura 1. - Evolución del consumo de Duodopa® en la Comunidad de Madrid, en número de envases de DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml GEL INTESTINAL, 7 cartuchos de 100 ml. Datos cedidos por la Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid



Bibliografía

- 1 Chovancova Z, Kanovsky P, Dufek J, Nevrlý M, Otruba P. Peripheral nerve involvement and severity of motor disorder in Parkinson's disease: a correlational study. *BiomedPapMed FacUnivPalacky OlomoucCzechRepub*2009;153:59-62.
2. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1850-9.
3. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology* 2011;77:1947-50.
4. Toth C, Breithaupt K, Ge S, Duan Y, Terris JM, Thiessen A, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol* 2010;67:28-36.
5. Müller T, van Laar T, Cornblath DR, Odin P, Klostermann F, Grandas FJ, Ebersbach G, Urban PP, Valldeoriola F, Antonini A. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(5):501-7
6. Santos-García D, de la Fuente-Fernández R, Valldeoriola F, Palasí A, Carrillo F, Grande M, Mir P, De Fabregues O, Casanova J. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol*. 2012;259(8):1668-72
7. Durrieu G, Lacroix I, Olivier P, Sommet A, Sénard JM, Montastruc JL. Neuropathies médicamenteuses: analyse de la Banque française de pharmacovigilance de 1995 à 2005. *Presse Med*. 2008 Jun;37(6 Pt 1):935-42.

//notificaRAM y la notificación de los ciudadanos

El 15 de enero de 2013 los ciudadanos se incorporaron al Programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) a través de <https://www.notificaram.es/>.

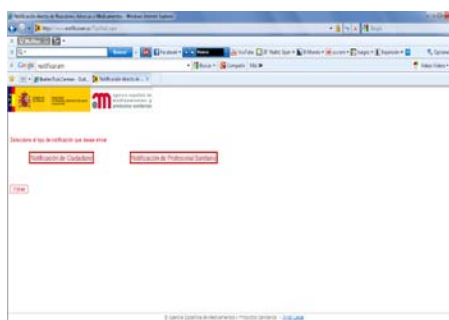
El derecho de los ciudadanos a notificar las sospechas de RAM está recogido en la normativa europea de farmacovigilancia. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano ha integrado esta vía de notificación a la notificación electrónica de profesionales sanitarios.

La aplicación de notificación de ciudadanos se acompaña de [documentos explicativos](#), dirigidos a que conozcan para qué sirve el programa de notificación espontánea y qué tipo de RAM es útil notificar. En ellos se les recomienda que comuniquen las sospechas de reacciones adversas a **los profesionales que les atienden** y se les informa de lo que se hace en el Sistema Español de Farmacovigilancia con sus notificaciones. Al Centro de Madrid ya han llegado 19 notificaciones procedentes de pacientes y familiares de pacientes; ninguna estaba duplicada con la notificación de los profesionales sanitarios.

Se ha aprovechado la creación de esta herramienta de notificación para mejorar la eficiencia del programa para la notificación de profesionales sanitarios, utilizando los mismos desarrollos informáticos para unas y otras notificaciones: Las ayudas para utilizar diccionarios, las ayudas internas explicando cada aspecto de la notificación y la transmisión directa a la base Española de Farmacovigilancia FEDRA.

La notificación electrónica de los profesionales sanitarios que trabajan en la Comunidad de Madrid sigue realizándose desde la web de

Figura 1. Acceso a la notificación de sospechas de reacciones adversas.



seguridad medicamento, que está vinculada a *notificaram*.

Algunos compañeros nos han hecho llegar la queja de que esta nueva notificación es más lenta que la anterior. Tienen razón, se enlentece porque tiene detrás las bases que dan las ayudas para los diccionarios. A los que tenéis la paciencia de esperar a que se desplieguen estos diccionarios y esperáis los segundos adicionales para "introducir" la información codificada, debemos decir que **os lo agradecemos enormemente**, ya que eso nos permite validar la información con más rapidez.

Las más de 500 notificaciones que ya hemos validado procedentes de esta vía de notificación nos ha permitido detectar algunos **problemas** que se han **reiterado** y que sería necesario **evitar** en la medida de lo posible.

ERRORES DE MEDICACIÓN

En varias ocasiones se ha activado la **casilla de Error de Medicación** sin ser conscientes de ello.

Esta casilla está pensada sobre todo para la notificación de RAM como consecuencia de errores de medicación, por parte de los ciudadanos y de los profesionales que no trabajan dentro del Sistema Madrileño de Salud.

Los profesionales del Sistema Madrileño de Salud tienen sus propias Unidades de Gestión de Riesgos sanitarios, a las que pueden notificar todos los errores de medicación, tengan o no daño y desde este programa de vigilancia de la seguridad del paciente nos hacen llegar, al Centro de Farmacovigilancia, los que han resultado en daño para el paciente.

El problema de activar la casilla de Error de Medicación es que se anonimiza automáticamente la notificación y por tanto ya no podemos contactar con el notificador para verificar si la activó de forma consciente o si es un error de notificación en vez de un error de medicación.

REGISTRO DE NOTIFICADOR

Hasta el 16 de junio se han registrado 68 notificadores, procedentes de la Comunidad de Madrid. El registro facilita la notificación de casos posteriores, ya que se hace más rápidamente.

Para los profesionales que trabajan

con indicadores de calidad que incluyen la notificación de sospechas de RAM graves es importante que recuerden mantener **actualizados los datos del centro sanitario** desde donde notifican.

FÁRMACOS SOSPECHOSOS

A diferencia de la notificación con AP-Madrid, notificaRAM permite elegir más de un medicamento sospechoso. Es muy frecuente, no obstante, que se elijan niveles de sospecha que son incompatibles o fármacos sospechosos con fecha de inicio posteriores a la fecha de inicio de la RAM.

1.- **Las interacciones:** Cuando se piensa que una RAM se ha producido por una interacción medicamentosa se deben elegir todos los medicamentos que se consideren implicados en la interacción. Una vez que se hace esto ya no se pueden elegir medicamentos que se consideren que la producen por sí mismos.

2.- **Cambio de dosis:** Si se produce la RAM al aumentar la dosis, se pone como sospechoso el medicamento y la fecha en la que se aumentó la dosis y como no sospechoso el mismo medicamento con la dosis previa y las fechas en las que se administró esa dosis.

SEGUIMIENTOS

Se pueden utilizar cuando hay una reexposición y se repite la RAM o para modificar información o para dar información adicional sobre la evolución o el resultado de nuevas pruebas diagnósticas. Se ha utilizado esta forma de envío de información en 21 de las 623 notificaciones recibidas.

Es MUY IMPORTANTE adjuntar el acuse de la notificación a la historia clínica del paciente, ya que en el acuse de recibo está el código que permite hacer el seguimiento del caso. Si se activa **seguimiento**, sólo hay que incorporar la información adicional, lo que acelera el proceso.

Si se ha perdido el código y se incorpora como un nuevo caso es FUNDAMENTAL hacer constar en observaciones que corresponde a un caso ya notificado, para facilitar que no lo DUPLIQUEMOS en FEDRA.

Noticias sobre seguridad de medicamentos

TETRAZEPAM (MYOLASTAN®): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) recomendó la suspensión de comercialización porque se asocia a un riesgo de aparición de reacciones cutáneas, que ocasionalmente pueden ser graves y porque los datos relativos a la eficacia clínica no son suficientemente sólidos como para considerar favorable el balance beneficio-riesgo de tetrazepam, o que éste pudiera mantenerse favorable con medidas adicionales de minimización de riesgos.

El pasado 29 de mayo se ha publicado la [Decisión de la Comisión Europea](#) en la que se ratifica la suspensión de la autorización de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen tetrazepam.

CILOSTAZOL (EKISTOL®, PLETAL®): CALIFICADO COMO MEDICAMENTO DE DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

Los cambios en las condiciones de autorización quedarán reflejados próximamente en la ficha técnica y prospecto:

- Indicaciones terapéuticas y dosificación:
 - Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por sí solos no hayan resultado efectivos.
 - Se debe evaluar el beneficio a los tres meses de instaurar el tratamiento, suspendiendo el mismo si no se observa un beneficio clínicamente relevante.
 - En determinados grupos de pacientes como es el caso de aquellos que también utilizan inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2C19 es aconsejable reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.
- Contraindicaciones:

Cilostazol no debe utilizarse en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco deberá emplearse en aquellos que presenten antecedentes de taquiarritmia severa ni en los que utilicen dos o más antiagregantes

plaquetarios o anticoagulantes

- Advertencias y precauciones de uso:

Debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia, hipotensión) y en pacientes de riesgo puede inducir angina de pecho, por lo que este tipo de pacientes debe ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

RETIGABINA (▼Trobalt®): RESTRICCIÓN DE SU INDICACIÓN TRAS LA NOTIFICACIÓN DE CASOS DE PIGMENTACIÓN OCULAR Y CUTÁNEA

Es un medicamento antiepiléptico autorizado en la Unión Europea en marzo de 2011 para el tratamiento adyuvante de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes epilépticos mayores de 18 años de edad.

- Se han notificado casos de alteración de la coloración del tejido ocular, piel, uñas y labios en pacientes que se encontraban participando en varios estudios a largo plazo con retigabina.
- Pasa a estar indicada sólo cuando otros tratamientos hayan resultado inadecuados o no hayan sido tolerados por el paciente.
- Se recomienda evaluar la relación beneficio-riesgo en los pacientes actualmente en tratamiento.
- Los pacientes en tratamiento con retigabina deberán someterse a un control oftalmológico periódico cada 6 meses. Si se detectan cambios en la visión o aparece pigmentación retiniana, se deberá interrumpir el tratamiento a menos que no existan otras opciones terapéuticas.

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ACETATO DE CIPROTERONA EN COMBINACIÓN CON ETINILESTRADIOL. ACTUALIZACIÓN DE SUS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN

La relación beneficio-riesgo se mantiene favorable para el tratamiento del hirsutismo y/o del acné andrógeno-dependiente moderado o severo que no responda a tratamientos tópicos y antibioterapia.

Estos medicamentos poseen acción anticonceptiva y aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso. Este riesgo es mayor durante el primer año de tratamiento y cuando se reinicia el tratamiento tras una interrupción de más de un mes.

En base a los resultados de estudios epidemiológicos se estima que dicho riesgo es entre 1,5 y 2 veces superior al asociado a los anticonceptivos combinados orales que contienen levonorgestrel, mientras que podría ser similar al que presentan los que contienen desogestrel, gestodeno o drospirenona.

En términos de eficacia los datos disponibles avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento del acné andrógeno-dependiente de moderado a severo y/o hirsutismo. Sin embargo para el tratamiento de los trastornos cutáneos no andrógeno-dependientes y de la alopecia, los datos existentes hasta la fecha son limitados y no concluyentes.

RANELATO DE ESTRONCIO (OSSEOR®, PROTELOS®): RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El PRAC ha recomendado la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, así como no utilizar este medicamento en pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica.

Esta recomendación debe ser confirmada en las próximas semanas en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

La AEMPS recomienda mientras tanto restringir el uso de ranelato de estroncio a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas y no iniciar el tratamiento en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

DENOSUMAB (PROLIA®): RIESGO DE FRACTURA ATÍPICA DE FÉMUR

- Aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor nuevo o inusual en muslo, cadera o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deberán ser valorados para descartar una fractura femoral incompleta.
- A los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura diafisaria de fémur se les debe examinar el fémur contralateral.
- Debe considerarse la interrupción del tratamiento con denosumab en los pacientes en los que se sospecha que puedan presentar una fractura atípica de fémur. Se debe realizar de forma individualizada una valoración sobre los riesgos y beneficios del tratamiento.

Las notas informativas completas están disponibles en

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/home.htm>

Puede suscribirse a la información de seguridad en

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos de especial seguimiento, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**
- **Para todos los medicamentos**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
 - 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
Sº de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Sub Gral de Evaluación y Control
D Gral de Ordenación e Inspección
Pº de Recoletos, 14 – 2º Planta – 28001 MADRID – Tfno. 91 426 9231/17 – Fax 91 426 92 18
Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>
ISSN: 1697-316X (versión electrónica)
Este número no tiene versión impresa

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>



Dirección General
de Ordenación e Inspección
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios