




Índice

1. Programa de farmacovigilancia hospitalaria por señales de laboratorio
2. Resultados en FEDRA y entrevista a los autores
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 3.1. Antidepresivos: Riesgo de fracturas óseas
 - 3.2. Antidepresivos serotoninérgicos: hipertensión pulmonar en neonatos
 - 3.3. Isotretinoína y eritema multiforme
 - 3.4. Lamotrigina: no se confirma el riesgo de fallo hepático mortal
 - 3.5. Perfalgan®-paracetamol 10 mg/ml solución para perfusión: Riesgo de sobredosis en lactantes por error de dosificación
 - 3.6. Anticonceptivos orales con drospirenona y etinilestradiol y riesgo de tromboembolismo venoso
 - 3.7. ADN de un circovirus porcino en la vacuna de  Rotarix®
 - 3.8. Fluoxetina y riesgo de malformaciones congénitas cardíacas
 - 3.9. Becaplermina () y contraindicación en pacientes con cáncer actual o previo
 - 3.10. Valproico: interacción con carbapenems
 - 3.11. Sibutramina y riesgo cardiovascular. Suspensión de comercialización
 - 3.12. Actualización: Natalizumab () y LMP. Epoetinas y riesgo de aplasia pura de células rojas

Suscripción gratuita en:

<https://www.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

Programa de farmacovigilancia hospitalaria por señales de laboratorio

1

E. Ramírez¹, J. Frías¹, M. de la Puente². ¹Sº Farmacología Clínica, ²Subdirección Médica SSCC. Hospital Universitario la Paz, Facultad de Medicina, U.A.M.

Las actividades de detección y notificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de carácter grave (RAMG) se han convertido en un importante indicador en la evaluación de la calidad asistencial de los hospitales. Tanto la Organización Mundial de la Salud¹, como la Agencia Europea de Medicamentos² proponen la notificación espontánea de sospechas de RAM, complementada con programas específicos de farmacovigilancia activa, como la mejor forma de identificar, lo antes posible, los problemas de seguridad de los medicamentos e intentar minimizar sus efectos en los pacientes.

Los programas de farmacovigilancia basados en la notificación espontánea se enfrentan a la dificultad que representa el **diagnóstico de las sospechas de RAM** y a la infranotificación, ya que se estima que se notifica del 1 al 10% de las sospechas de RAM que se producen³. Es por lo que algunos autores consideran que en los hospitales los métodos de farmacovigilancia activa retrospectiva y prospectiva pueden ser más eficaces que los sistemas de notificación espontánea⁴. Los programas de farmacovigilancia prospectiva proporcionan una información de mejor calidad que los de farmacovigilancia retrospectiva y además permiten una identificación más precoz, antes de que se agrave la situación clínica del paciente⁵.

Las aplicaciones de historia médica electrónica (HMe) se están utilizando como herramientas para implementar programas para la detección y la notificación de las sospechas de RAM. Estos métodos varían y se adaptan a las características específicas de cada hospital o entorno clínico en el que se desarrolla el programa. Los más

frecuentemente utilizados son los programas que utilizan palabras o códigos centinela o "gatillo" (p.ej. la palabra "toxicidad") en las HMe de los pacientes⁶ y los sistemas de detección de sospechas de RAMG basados en las señales generadas por los Sistemas de Información de Laboratorio (Señales de Laboratorio Automatizadas - SLA). Varios estudios han demostrado la eficacia de estos sistemas para detectar las sospechas de RAMG. La detección de determinados datos de laboratorio alterados hace posible una supervisión continua de un gran número de pacientes, con menos recursos que los necesarios para los programas basados en la revisión de historias clínicas^{7,8,9}.

El Servicio de Farmacología Clínica del Hospital La Paz ha desarrollado la metodología de un Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria por Señales de Laboratorio (PFVHSL) basado en que ciertos parámetros analíticos alterados pueden ser el indicador de una sospecha de RAMG.

A continuación se expone la metodología del PFVHSL, su rendimiento, ventajas y limitaciones en el primer año de trabajo (Julio 2007 a Junio 2008):

METODOLOGÍA

A. La definición de las señales de laboratorio del programa está recogida en la Tabla 1.

B. El proceso para la detección y evaluación de las sospechas de RAMG del programa se lleva a cabo en tres fases (Figura 1):

✓ **Fase I:** se recuperan las SLA predefinidas, con una aplicación específica desarrollada a partir del LABTrack (Integrated Laboratory System, versión Development; Track-Health, Woolloomooloo, Australia), de

todos los pacientes hospitalizados y de los fallecidos en la urgencia.

✓ **Fase II:** se identifican los pacientes y se revisan las HMe mediante la aplicación Estación Clínica (Sº Informática, Hospital Universitario la Paz, Madrid). Si aparece alguna de las causas alternativas predefinidas no se investiga más, porque en estos casos se considera que la sospecha de RAMG es muy poco probable.

✓ **Fase III:** para los casos restantes, se visita al paciente y / o se entrevista al médico que lo atiende. Si hay una relación temporal con algún medicamento y, si después de una investigación apropiada, se excluyen otras causas alternativas, el caso se clasifica como sospecha de RAMG. Si se sospecha una RAMG, se discute con su médico la retirada o reducción de dosis del fármaco y se añade una nota en la historia clínica. Se le pregunta también al médico que atiende al paciente si considera que se trata de una sospecha de RAM para notificar.

C. Recogida de los datos de los pacientes. Se registran las características demográficas y los antecedentes personales, incluidos consumo de alcohol, de drogas de abuso, la exposición a factores ambientales y agentes tóxicos, el motivo de ingreso, los signos y síntomas clínicos de la sospecha de la RAM, pruebas complementarias relevantes relacionadas con la sospecha de RAM o con las posibles causas alternativas, todos los medicamentos utilizados en los periodos de ventana predefinidos para cada SLA, el seguimiento, la duración del ingreso, el desenlace y el diagnóstico al alta del paciente.

Se recogen todos los detalles de los medicamentos, incluyendo los utilizados sin prescripción médica, productos con plantas medicinales u homeopatía. Se registra la presentación del medicamento, dosis, indicación, la cronología de la toma del fármaco e información de la reexposición (si procede).

D. Día índice y ventana de exposición utilizada para establecer una relación temporal con los medicamentos:

Se define día índice como el primer día en que aparece alguna manifestación clínica o alteración de laboratorio sugerente de la RAM y

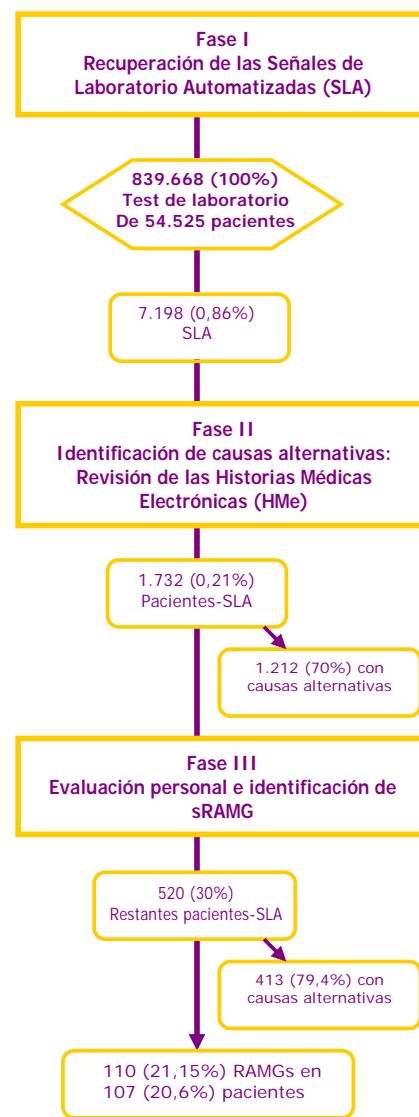
ventana de exposición como el periodo de tiempo, anterior al día índice, en el que se considera que la exposición a un medicamento puede ser la causa del acontecimiento. Indica por tanto el tiempo máximo, desde la retirada de un medicamento, para que pueda ser considerado como sospechoso de una reacción adversa. En la tabla 1 aparecen descritos ambos parámetros para cada RAM.

E. Notificación de las sospechas de RAMG. Se notifican al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid mediante la cumplimentación de la tarjeta amarilla electrónica, haciendo constar que procede de ESTUDIO, junto a un documento que contiene la información adicional. Si se considera que la RAM es el resultado de una interacción entre varios medicamentos se hace constar. Los efectos adversos que se sospecha que son consecuencia del uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas se notifican como sospechas de RAM; sin embargo, los acontecimientos adversos ocurridos en el contexto de un error de medicación no son notificados dentro de este programa de farmacovigilancia activa, ni se incluyen las RAM resultado de una sobredosis accidental o intencionada. Las sospechas de RAMG hematológicas por quimioterapia son excluidas del programa de farmacovigilancia activa ya que son muy frecuentes y conocidas. Si el médico que atiende al paciente también ha sospechado la RAM y desea notificarla se considera una notificación espontánea y figura como notificador principal, aunque se incorpora la información adicional recogida en el estudio.

RENDIMIENTO DEL PFVHSL

En los 12 primeros meses de funcionamiento del programa se han revisado 1.732 historias clínicas, se ha realizado seguimiento personalizado de 520 pacientes y se han detectado 110 ingresos con sospechas de reacciones adversas graves (el 6,35% de los identificados tras la revisión de las HMe y el 21,15% de los que necesitaron una evaluación más detallada). En otras palabras, para identificar una sola RAMG se han de revisar 16 historias clínicas informatizadas y visitar a 5 pacientes (Figura 1). De las 110 RAM detectadas 77 (70%)

Figura 1. Metodología y resultados del Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria por Señales de Laboratorio (PFVHSL)



fueron la causa del ingreso del paciente.

La carga de trabajo necesaria para iniciar y mantener el programa puede ser calculada como una persona/año, durante el primer año de trabajo, cuando una parte significativa se dirige a la configuración del programa.

VENTAJAS DEL PFVHSL

La principal ventaja es el apoyo que se ofrece a los médicos que atienden a los pacientes, aportando una herramienta que sistematiza la detección temprana de acontecimientos adversos po-

tencialmente muy graves que pueden estar relacionados con medicamentos, contribuyendo a una mejor atención al paciente.

- En el primer año de funcionamiento del programa se ha incrementado la notificación al Centro de Farmacovigilancia por 27 (de 6 en el mismo periodo del año anterior a 163 notificaciones).
- La puesta en marcha del programa de farmacovigilancia activa ha producido un incremento en las notificaciones espontáneas de otras sospechas de RAM, hasta 53 notificaciones en un año.
- El programa permite identificar tanto las sospechas de RAMG que producen hospitalización como las que se producen durante la hospitalización, con medicamentos que se utilizan en el hospital.
- Permite calcular la incidencia de las RAMG así como la de las causas alternativas.

- Puede ser ampliado fácilmente, utilizando los mismos recursos desarrollados para su implementación.

LIMITACIONES DEL PFVHSL

- Se limita a reacciones adversas que se manifiesten con alteraciones de laboratorio y no se puede utilizar para reacciones que no tienen alteraciones de laboratorio específicas, como por ejemplo las reacciones adversas cutáneas graves tipo necrosis epidérmica tóxica o el Síndrome de Stevens-Johnson.
- Solo se pueden detectar las alteraciones preestablecidas como señales. Sin embargo, el programa puede ser fácilmente ampliado a otras señales, con menos recursos que los utilizados inicialmente para ponerlo en funcionamiento.
- Para detectar una reacción adversa se tienen que revisar 16 historias médicas electrónicas y visitar a 5 pacientes.

Bibliografía

- 1.-WHO. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. WHO Press, World Health Organization. Geneva 2006. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf
- 2.- Pearson, K.C., et al. Adverse drug reactions and the Food and Drug Administration. J. Pharm. Pract. 2, 209-13 (1989).
- 3.- Evans, R.S., et al. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. Ann. Pharmacother. 28(4), 523-7 (1994).
- 4.-Smith, C.C., et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. Br. J. Clin. Pharmacol. 42 (4), 423-9 (1996).
- 5.- Hannan, T.J., et al. Detecting adverse drug reactions to improve patients' outcome. Int. J. Med. Inform. 55 (1), 61-4 (1999).
- 6.-Szekendi, M.K., et al. Active surveillance using electronic triggers to detect adverse events in hospitalized patients. Qual. Saf. Health Care. 15:184-90 (2006).
- 7.-Levy, M., et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: Implementation. Eur. J. Clin. Pharmacol. 54, 887-892 (1999).
- 8.-Tavassoli, N., et al. Detection and incidence of drug-induced agranulocytosis in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. Eur. Clin. Pharmacol. 63 (3), 221-8 (2007).
- 9.-Bagheri, H., et al. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. Br. J. Clin. Pharmacol. 50 (5), 479-84 (2000).

Tabla 1. Señales de Laboratorio Automatizadas (SLA) graves

RAM	Alteración analítica	Manifestaciones clínicas	Ventana de exposición
Agranulocitosis	Neutrófilos < 500/mm ³ , hemoglobina ≥10g/dL y plaquetas ≥100 000 /mm ³ Sin aspirado o biopsia de médula ósea si el recuento se recupera en los 30 días de la retirada de los fármacos sospechosos	Cefalea, dolor de garganta, fiebre, escalofríos	2 meses
Anemia aplásica	Leucocitos ≤ 3.500 /mm ³ , hemoglobina ≤ 10 g/dL plaquetas ≤ 50 000 /mm ³ biopsia de médula ósea mostrando hipocelularidad sin fibrosis o infiltración.		5 meses
Trombocitopenia	Plaquetas <20.000 /mm ³	Petequias, equimosis, sangrado, mareo, escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos	1 semana o 1 mes*
Hepatotoxicidad**	GPT (ALAT) x 3LSN o FA x 2 LSN o GGT x2 LSN o Bi x2 LSN. o Hepatocelular R (nLSN GPT/nLSN FA) ≥ 5. o Colestásica R ≤ 2. o Mixta 2<R <5.	Dolor en hipocondrio derecho, epigastralgia	1 mes
Hiponatremia	Sodio < 116 mEq/L	Cefalea, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, calambres musculares, debilidad, disgeusia, confusión, alucinaciones, convulsiones o coma	3 meses
Rabdomiolisis	Creatin kinasa (CK) x5 LSN con CKMb <10% de CK	Mialgias, astenia o coluria	3 meses

Alanina aminotransferasa (GPT o ALAT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina (Bi), glutamil transpeptidasa (GGT), ratio (R), límite superior de la normalidad (LSN). *Si aparecen signos de coagulación intravascular diseminada o insuficiencia renal y otros hallazgos indicativos del síndrome hemolítico urémico o púrpura trombótica trombocitopénica. **El término hepatotoxicidad aguda se utiliza cuando la señal de laboratorio comienza hace menos de 6 meses, crónica si dura más de 6 meses. El término insuficiencia hepática se utiliza si aparece ictericia (solo en hepatocelulares), tiempo de protrombina <50% y/o encefalopatía hepática. Fallo hepático fulminante se define como el desarrollo rápido, de días a semanas, de encefalopatía hepática o alteraciones graves de la coagulación.

Resultados en FEDRA y entrevista a los autores

Los autores del artículo que inicia este Boletín presentaron su proyecto al Centro de Farmacovigilancia en el verano de 2007. La siguiente tabla analiza las notificaciones evaluadas y cargadas en la base del Sistema Español de Farmacovigilancia FEDRA desde entonces. Los datos que corresponden al área 5 incluyen la

notificación de centros hospitalarios y no hospitalarios pertenecientes al Servicio Madrileño de Salud, esto es debido a que en FEDRA no se incorporan datos de identificación de notificadores ni de Centros Sanitarios, pero sí de la zona geográfica (área sanitaria) desde la que se notifica. En la Comunidad de Madrid están actual-

mente en marcha varios programas de farmacovigilancia activa realizados por profesionales sanitarios, pero en el área 5 sólo el de señales de laboratorio del Hospital La Paz. En FEDRA cada caso está incorporado una sola vez, pero desde agosto de 2007 la aplicación permite, que cada vez que se noti-

Tabla 1: Notificaciones de sospechas de RAM cargadas en FEDRA entre el 1 de junio de 2007 y el 31 de diciembre de 2009, según formato de comunicación.

	CASOS EN FEDRA N (n/10 ⁶ habitantes*)	Tarjeta Amarilla N (n/10 ⁶ habitantes*)	ESTUDIO PROFESIONAL SANITARIO N (n/10 ⁶ habitantes*)
Agranulocitosis (PT)			
AREA 5	11 (14,28)	6 (7,79)	10 (12,99)
MADRID	29 (4,59)	22 (3,48)	11 (1,74)
SEFV	122 (2,64)	79 (1,71)	33 (0,71)
Depresión de MO (HLT)			
AREA 5	25 (32,46)	16 (20,78)	20 (25,97)
MADRID	55 (8,71)	34 (5,38)	21 (3,33)
SEFV	247 (5,35)	109 (2,36)	61 (1,32)
Hiponatremia (PTs)			
AREA 5	28 (36,36)	17 (22,08)	24 (31,16)
MADRID	57 (9,03)	38 (6,02)	27 (4,28)
SEFV	244 (5,29)	149 (3,23)	78 (1,69)
Trombocitopenia (HLT)			
AREA 5	46 (59,73)	22 (28,57)	35 (45,45)
MADRID	96 (15,20)	49 (7,76)	36 (5,70)
SEFV	481 (10,42)	258 (5,59)	65 (1,41)
Hepáticas graves (SOC+gravedad)			
AREA 5	115 (149,33)	76 (98,69)	86 (111,67)
MADRID	249 (39,43)	142 (22,49)	98 (15,52)
SEFV	1100 (23,83)	591 (12,80)	172 (3,73)
Rabdomiolisis (PT)			
AREA 5	18 (23,37)	11 (14,28)	17 (22,08)
MADRID	41 (6,49)	27 (4,28)	18 (2,85)
SEFV	113 (2,45)	73 (1,58)	21 (0,45)
Total Señales			
AREA 5	243 (315,54)	148 (192,18)	192 (249,32)
MADRID	527 (83,46)	312 (49,41)	211 (33,42)
SEFV	2307 (49,98)	1.259 (27,28)	430 (9,32)
Total Notificaciones			
AREA 5	661 (858,33)	477 (619,40)	305 (396,05)
MADRID	4.249 (672,93)	2.891 (457,86)	407 (64,46)
SEFV	30.580 (662,51)	2.2510 (487,67)	2.183 (47,29)

PT: término preferente en el diccionario MedDRA. HLT: término de alto nivel en MedDRA. SOC: órgano o sistema en MedDRA. *Población Área 5: 770.097, Madrid: 6.314.202, SEFV: 46.157.822, TOTAL: Tarjeta Amarilla, o espontánea o de estudio enviada a un Laboratorio Farmacéutico, o publicada o Estudio profesional sanitario (cada caso 1 sola vez).

fica el caso, se registre la procedencia y el formato de notificación. Un caso lo puede notificar espontáneamente un profesional de primaria y/o de hospital y/o el farmacéutico de oficina de farmacia, haber sido además detectado en un programa de farmacovigilancia activa, publicado y además puede haberse comunicado directamente al Centro y/o al laboratorio farmacéutico, que también lo enviará al Centro. Cada procedencia está registrada. Esto permite por ejemplo analizar que, de las 11 agranulocitosis notificadas desde el área 5, sólo 1 no fue detectada por el programa de señales del Hospital La Paz y al menos 5 fueron notificadas espontáneamente además de ser detectadas por el programa.

CONCLUSIONES

1.- En el área 5 del Servicio Madrileño de Salud se atiende al 12% de la población de Madrid y desde este área se notifican el 16% de todos los casos de sospechas de RAM recibidas en Madrid.

2.- El 46% de las rabdomiolisis, reacciones hepáticas graves, agranulocitosis, trombocitopenias, hiponatremias y depresiones de médula ósea que se notifican en la Comunidad de Madrid proceden del área 5.

3.- Mientras que en Madrid y en el resto de España los Estudios de Profesionales Sanitarios complementan al programa de la tarjeta amarilla, añadiendo casos nuevos, en el área 5 parece que el programa de

señales de laboratorio es utilizado para apoyar a los profesionales sanitarios en la detección y notificación espontánea de las sospechas de reacciones adversas, generando mayor número de notificaciones espontáneas en general, no sólo de las RAM vigiladas.

4.- Los pacientes del área 5 reciben una atención sanitaria de calidad en el ámbito de la farmacovigilancia, que se aprecia en notificación espontánea, pero sobre todo está reforzada por la notificación a través del programa de farmacovigilancia activa de señales de laboratorio que se realiza en su hospital de referencia. Por lo que sería deseable que otros hospitales acometieran este tipo de iniciativas.

Entrevista a los autores

Redactor: ¿Presentasteis el programa a los médicos del hospital antes de iniciar su implantación?

Autores: Lo presentamos a la Subdirección Médica del hospital y lo discutimos puntualmente con los principales servicios implicados.

Redactor: De los 520 pacientes que no tenían una causa alternativa más probable en el momento de saltar la señal de laboratorio, ¿en cuántos los medicamentos se incluyeron en el diagnóstico diferencial como posibles agentes causales?

Autores: Varía según los Servicios y las señales; p.ej., en Medicina Interna y Nefrología suelen incluir la causa farmacológica en los diagnósticos diferenciales. En un tercio de los casos de hepatopatías y de las señales hematológicas ya se habían planteado los tratamientos farmacológicos; esta proporción aumenta al 50% en las hiponatremias y en los casos de rabdomiolisis. Después de nuestra intervención en todos los casos se tiene en cuenta la posible causa farmacológica, a no ser que lleguen pruebas que confirmen alguna causa alternativa.

Redactor: ¿Y en cuántos ya figuraba la sospecha de RAM en el informe de ingreso?

Autores: De las 77 RAM detectadas por el programa que causaron ingre-

so, la sospecha de RAM figuraba en el informe de ingreso en 1 agranulocitosis, 2 trombocitopenias, 7 hiponatremias y 1 rabdomiolisis. En el resto se había diagnosticado la alteración de laboratorio de la señal, pero no se hacía mención a la sospecha de RAM.

Redactor: ¿Cómo reaccionan los médicos que atienden a los pacientes cuando les presentáis la sospecha de RAM? ¿Suelen confiar en el programa de detección sistematizada de sospechas de RAM?

Autores: Agradecen la colaboración, lo enfocan como una interconsulta y con gran frecuencia muestran su acuerdo e interés por la posibilidad de detectar así las reacciones adversas.

Redactor: ¿Habéis investigado si ha mejorado la recogida de la información de estas sospechas de RAM en los informes de alta hospitalaria desde que empezasteis el proyecto?

Autores: Sí; se ha podido comprobar que en el CMDB del Hospital La Paz en 2006 se registraron 55.978 altas, de ellas en 1.621 (2,9%) se utilizó al menos un código de RAM, códigos E930-E949 de CIE9-MC. En 2008 se registraron 52.918 altas, de ellas en 1.945 (3,7%) se utilizó al menos un código de RAM. Pensamos que esta mejora en la codificación se debe a

que las sospechas de RAM están mejor recogidas en las altas del hospital.

Redactor: ¿En el momento actual cuántas señales de laboratorio tenéis en el programa?

Autores: En el segundo año de trabajo hemos puesto en marcha 8 señales más: anemia, coagulopatía, insuficiencia renal, hiper e hipopotasemia, hiper e hipocalcemia e hipoglucemia.

Redactor: ¿Cuántos pacientes visitáis ahora a la semana?

Autores: 25 pacientes de media a la semana.

Redactor: ¿Creéis que la recogida sistematizada de la información de cada caso en la visita al paciente o a los familiares podría realizarla personal de enfermería?

Autores: Sí; nos estamos planteando establecer una recogida sistemática de esta información por parte de enfermería. Aunque, la asesoría en el diagnóstico diferencial (causas alternativas), petición de nuevas pruebas complementarias y la recomendación sobre la retirada o modificación de la dosis de los fármacos sospechosos seguirá siendo realizada por los médicos de nuestro Servicio.

Redactor: En vuestro hospital la notificación espontánea ha pasado de 10 notificaciones en 2005 o en 2006 a 40 en 2007, 106 en 2008 y 223 en 2009. ¿Estáis satisfechos con el impacto que ha tenido el programa de farmacovigilancia activa sobre la notificación espontánea o pensáis que aún existen en vuestro hospital áreas terapéuticas o reacciones adversas no bien vigiladas?

Autores: Estamos satisfechos; los médicos del hospital nos comunican más RAM desde que pusimos en marcha el programa, pero no de forma sistemática, por lo que todavía queda mucho trabajo por hacer. En particular, deseáramos que los médicos que atienden a los pacientes se concienciaran más de que muchos signos clínicos pueden ser una RAM. Por otro lado, nos preocupa que el programa no detecte alteraciones clínicas o de otra naturaleza que pueden ser muy relevantes, por eso

el Hospital ha puesto en marcha un grupo de trabajo para la detección y estudio de las toxicodermias graves en el que también participa nuestro Servicio.

Redactor: Vigilando un pequeño número de enfermedades, la mayoría de una frecuencia muy baja en la población, las notificaciones de vuestro programa de farmacovigilancia activa representan 1 de cada 100 notificaciones cargadas en toda España ¿Esperabais que fuera un programa tan coste-efectivo y que vuestro trabajo llegaría a tener tanto peso en el conjunto de las notificaciones del Sistema Español de Farmacovigilancia?

Autores: No lo esperábamos, aunque sí pensábamos que la infra-notificación era muy alta; pero en todo caso estamos muy satisfechos.

Redactor: ¿A qué tipo de hospital

recomendáis este tipo de programas, qué requisitos mínimos de personal e informáticos creéis que deben tener?

Autores: A los que dispongan de bases de datos de resultados analíticos así como historias médicas informatizadas y puedan destinar un profesional sanitario a poner en marcha y realizar el programa de farmacovigilancia.

Redactor: ¿Con la experiencia acumulada qué actividades cambiaríais o simplificaríais?

Autores: Seguimos optimizando los resultados del programa. Recientemente el Sº de Farmacia está implementando la prescripción electrónica en el hospital lo que simplificará la recogida de datos de los tratamientos que se administran dentro del hospital.

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

3.1 Antidepresivos: Riesgo de fracturas óseas

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas con el uso de antidepresivos tricíclicos o con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; el mecanismo es desconocido. Se actualizarán las fichas técnicas y prospectos de los antidepresivos tricíclicos: *amitriptilina*, *clomipramina*, *dosulepina*, *doxepina*, *imipramina*, *lofepramina*, *nortriptilina* y de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: *citalopram*, *escitalopram*, *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *paroxetina* y *sertralina*.

3.2 Antidepresivos serotoninérgicos: hipertensión pulmonar persistente en neonatos (HPPN)

Se ha llevado a cabo una revisión de la asociación entre HPPN y el uso de los siguientes principios activos: *citalopram*, *duloxetina*, *escitalopram*, *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *mirtazapina*, *paroxetina*, *sertralina* y *venlafaxina*.

En términos cuantitativos, el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en neonatos tras la exposición a antidepresivos serotoninérgicos se consideró bajo (aproximadamente, 5 casos por cada 1.000 nacimientos). En la población general se estima que ocurren 1 ó 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos. Los síntomas generalmente aparecen en las primeras 24 horas tras el nacimiento.

La información dirigida a profesionales sanitarios y pacientes deberá incluir la precaución en el uso de antidepresivos serotoninérgicos durante el embarazo, especialmente en la fase final del mismo y la necesidad de avisar al médico inmediatamente en caso de aparición de los síntomas de la enfermedad.

3.3 Isotretinoína y eritema multiforme

Una revisión, de los casos notificados espontáneamente y de los procedentes de la bibliografía, de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica ha concluido que se debe incluir el eritema multiforme como reacción adversa, tanto en la ficha técnica como en el prospecto, de los medicamentos que contienen isotretinoína de administración oral, con advertencias dirigidas al paciente de que si aparece este tipo de afectación cutánea, deberá interrumpir el tratamiento con isotretinoína y acudir al médico.

3.4 Lamotrigina: no se confirma el riesgo de fallo hepático mortal

En la ficha técnica de lamotrigina está recogido que puede producir elevación de las enzimas hepáticas, disfunción y fallo hepático no mortal. A los pacientes que presentan alteración hepática se les debe reducir la dosis de este principio activo. Se ha realizado una exhaustiva evaluación de los 12 casos de fallo hepático con

desenlace mortal que han sido notificados espontáneamente, algunos de ellos publicados en la bibliografía. Seis de los casos tuvieron lugar en mujeres de entre 15 y 35 años. Tras la evaluación se ha concluido que actualmente no existen pruebas suficientes para poder establecer una relación causal entre la administración de lamotrigina y fallo hepático con desenlace mortal.

3.5 Perfalgan®-paracetamol 10mg/ml solución para perfusión: Riesgo de sobredosis en lactantes por error de dosificación

Hasta diciembre de 2009 se habían notificado 22 casos de sobredosis por paracetamol en niños con edades comprendidas entre 1 día y 1 año. El origen de este error recaía en la confusión en las unidades de administración, cuando a los niños se les daba "x" ml en lugar de los "x" mg prescritos, lo que resultaba en una administración 10 veces superior a la prescrita.

Las autoridades reguladoras europeas han acordado introducir **actividades de minimización de riesgos**, según se considere necesario, entre las que se incluyen comunicaciones a los profesionales sanitarios y un póster para las unidades pediátricas hospitalarias. Estos materiales incluirán la siguiente información:

- La concentración es 10 mg de paracetamol por 1 ml de solución.
- La dosis recomendada para neonatos a término, lactantes y niños con peso menor de 10 kg (hasta aproximadamente 1 año) es de 7,5 mg/kg, hasta 4 veces al día (p. ej. 0,75 ml de solución/kg, 4 veces al día).
- Administración de pequeño volumen en pacientes pediátricos.
- Necesidad de precaución en la prescripción y en la administración del producto.

3.6 Anticonceptivos orales con drospirenona y etinilestradiol y riesgo de tromboembolismo venoso

Dos estudios epidemiológicos confirman lo que ya se conocía sobre el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que toman distintos tipos de anticonceptivos orales, pero además sugieren que el riesgo de Yasmin® y Yira® puede ser superior al inicialmente estimado, de tal modo que habría que situarlo en un punto intermedio entre el asociado a los anticonceptivos de segunda y tercera generación. Esta información debe aparecer recogida en la ficha técnica de los medicamentos que contienen drospirenona y etinilestradiol.

3.7 ADN de un circovirus porcino en la vacuna de Rotarix®

Se han encontrado fragmentos de ADN de un circovirus porcino en la vacuna oral Rotarix®. Las Agencias Europeas de Medicamentos están evaluando el hallazgo.

Aunque no hay ningún dato que sugiera que la presencia de estos fragmentos de ADN suponga un riesgo para la salud, estos fragmentos no deberían estar en esta vacuna y por tanto la AEMPS ha recomendado, como medida de precaución y en tanto no se concluye la investigación, no iniciar la vacunación para la gastroenteritis por rotavirus con la vacuna Rotarix® y ha decidido no autorizar la liberación de nuevos lotes de vacuna Rotarix® al mercado español, lo que conducirá a un desabastecimiento en el canal de distribución farmacéutico en las próximas semanas.

Las recomendaciones de la AEMPS son las siguientes:

- Informar de que la vacuna frente a rotavirus no forma parte del calendario vacunal español acordado por la Comisión de Salud Pública.
- En caso de considerar conveniente la vacunación frente a rotavirus, utilizar una vacuna alternativa (RotaTeq®).
- En niños que ya han recibido una dosis de Rotarix®, se puede completar la vacunación con dos dosis más de RotaTeq®. De este modo, recibirían un total de tres dosis, incluyendo la primera de Rotarix®.
- En niños que ya han recibido las dos dosis de Rotarix® no es necesaria ninguna acción más dado que la eficacia de la vacunación no está en cuestión y no presenta ningún problema de seguridad. No hay ningún dato que sugiera que la vacunación con Rotarix® haya podido producir daño alguno por lo que no es necesario un seguimiento especial.

3.8 Fluoxetina y riesgo de malformaciones congénitas cardíacas

Un metanálisis de nueve estudios epidemiológicos sugiere que existe un incremento de riesgo de nacimiento con defectos cardiovasculares cuando se utiliza fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo, estimado en aproximadamente un 2/100, frente a la tasa estimada en la población general de aproximadamente un 1/100.

Se ha considerado que este ligero incremento de riesgo debe valorarse frente al riesgo de no tratar la depresión en el embarazo, por lo que **NO se ha introducido** una contraindicación. En consecuencia, la AEMPS actualizará con esta nueva información las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen fluoxetina.

3.9 Becaplermina (Regranex®) y contraindicación en pacientes con cáncer actual o previo

La revisión de las notificaciones espontáneas de casos de cáncer en pacientes tratados con becaplermina y posteriormente de los datos procedentes de ensayos clínicos y de un estudio epidemiológico concluye que becaplermina mantiene un balance beneficio-riesgo favorable en sus indicaciones autorizadas, pero se

ha recomendado que los pacientes con cualquier tipo de cáncer preexistente no utilicen el medicamento. Previamente esta restricción de uso se limitaba a neoplasias en el lugar de aplicación del medicamento, o cercanas al mismo.

La AEMPS ha recomendado a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Seguir estrictamente las condiciones de uso de Regranex® establecidas en la ficha técnica del medicamento.
- No prescribir Regranex® a pacientes con cualquier tipo de cáncer o con sospecha del mismo.
- Recomendar a los pacientes en tratamiento que tienen o han tenido cáncer, consultar a su médico en la próxima cita asistencial sobre las posibles alternativas terapéuticas.


3.10 Valproico: interacción con carbapenems

Se debe evitar el uso concomitante de carbapenems y ácido valproico debido a la reducción del 60-100% en las concentraciones plasmáticas de valproato.

3.11 Sibutramina y riesgo cardiovascular. Suspensión de comercialización

Tras la revisión de los resultados preliminares del estudio SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*) y los datos disponibles sobre la eficacia de sibutramina, se ha concluido que, con la información actualmente disponible, el balance beneficio-riesgo de sibutramina es desfavorable. No se debe prescribir, dispensar ni elaborar ninguna fórmula magistral con sibutramina desde el 1 de febrero de 2010.

3.12 Además se ha actualizado la información sobre:

- Natalizumab ( Tysabri®) y LMP
- Epoetinas y riesgo de aplasia pura de células rojas

Las notas informativas completas están disponibles en

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/home.htm> y en <http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/historicoNotas.htm>

Puede suscribirse a la información de seguridad en

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



REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados mediante el triángulo amarillo (1)
- 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

(1) <https://sinaem.agemed.es/trianguloamarillo>

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 – 2ª Planta – 28001 MADRID – Tfno. 91 426 9231/17 – Fax 91 426 92 18

Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org

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

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Dep. Legal: M-17811-1993

Suscripción gratuita en:

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

o en

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

Notificación electrónica en <https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/adversas.aspx>