

BOLETÍN

Número cuarenta y dos. Septiembre 2016. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. RESULTADOS DEL REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

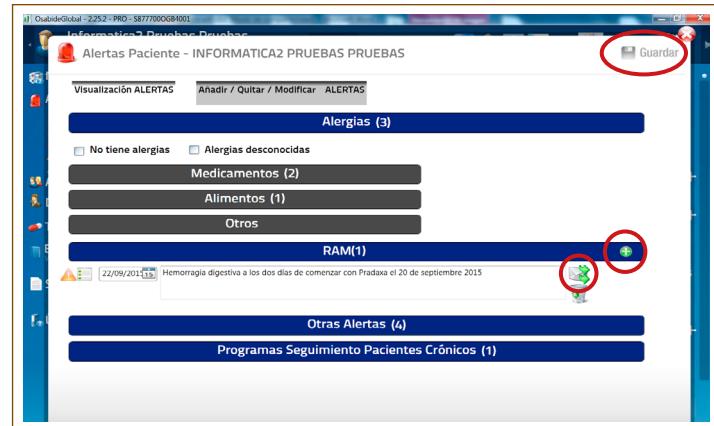
- ATORVASTATINA Y HEPATOTOXICIDAD. A PROPÓSITO DE UN CASO MORTAL
- TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS PRODUCIDOS POR AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

RESULTADOS DEL REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Desde diciembre de 2015 existe la posibilidad de realizar registros de RAM en Osabide Global en la pestaña ALERTAS, lo cual supone también una forma de notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco dichos acontecimientos, ya que desde los Servicios Centrales de Osakidetza la Unidad recibe dichos registros. En números absolutos, hasta 31 de julio se han realizado 1.911 registros de RAM en ALERTAS, lo que indica que nuestro mensaje, transmitido a través de Boletines anteriores, y los avisos de actualizaciones de Osabide Global realizados desde Servicios Centrales, han llegado a los profesionales. Damos las gracias a todos por ello.

Por el momento, desde la Unidad de Farmacovigilancia sólo podemos responder a los notificadores con demora a su registro, si bien en el futuro, cuando el sistema se complete, podremos interactuar con los mismos de forma inmediata, a modo de interconsulta.



Finalmente, animamos a todos a utilizar de forma preferente este sistema como procedimiento de notificación de RAM, salvo casos urgentes, dado que pensamos que la anotación en la Historia clínica del paciente es la forma más cercana al funcionamiento diario de un profesional sanitario y la que menos carga adicional de trabajo de registro le supone.

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

Aclidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®,
▼ Duaklir Genuair®, ▼ Brimica Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Incresync®)
Dapagliflozina (▼ Ebymect®, ▼ Edistride®,
▼ Forxiga®, ▼ Xigduo®)
Edoxaban (▼ Lixiana®)

Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)
Idarucizumab (▼ Praxbind®)
Nivolumab (▼ Opdivo®)
Netupitant/palonosetron (▼ Akynzeo®)
Tedizolid (▼ Sivextro®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®, ▼ Anoro®)

ATORVASTATINA Y HEPATOTOXICIDAD. A PROPÓSITO DE UN CASO MORTAL

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de fallo hepático mortal asociado a la atorvastatina. Se trata de una mujer de 39 años en periodo de lactancia y con antecedentes: dislipemia mixta conocida desde hace unos 10 años por lo que estuvo en tratamiento dietético. Diabetes gestacional en dos embarazos. Sin tratamiento habitual. El 03/04/2016 acude a Urgencias por lesiones micropapulares pruriginosas distribuidas por tronco y EESS de una semana de evolución. En la analítica se observa dislipemia severa (colesterol total 1498 mg/dl, triglicéridos 11345 mg/dl) y diabetes mellitus. Ingresa y se inicia tratamiento con atorvastatina (80mg/día del 05/04/2016 al 20/04/2016), fenofibrato (200mg/día 05/04/2016 al 19/04/2016), ezetimiba (10mg/día 08/04/2016-20/04/2016) y perfusión de insulina que luego se pasa a insulina subcutánea. En principio, la evolución es buena, presentando en analíticas progresivo descenso del colesterol y de los triglicéridos. El 19/04/2016 comienza con mareo y molestias inespecíficas y el 20/04/2016 se detecta en la analítica datos de citolisis hepática e importante coagulopatía (GPT 3671 U/L, GOT 4577 U/L, bilirrubina 4,48 mg/dl, T. Protrombina <15%, INR 9,31, fibrinógeno 120mg/100ml, Dímero D >40000 ng/ml). Los análisis serológicos de virus de hepatitis A, B, C, citomegalovirus fueron todos ellos negativos. Anticuerpos Antinucleares, Mitochondriales y Músculo liso negativos. El 21/04/2016 se le realiza trasplante de hígado presentando posteriormente inestabilidad hemodinámica severa, que precisa inotrópicos a dosis elevadas, y acidosis metabólica severa, falleciendo la paciente. La biopsia hepática mostró una extensa necrosis hepatocelular masiva.

Comentario

Las estatinas son un grupo farmacológico utilizados en el tratamiento de primera línea para la disminución de los niveles de LDL colesterol y para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. En general, son bien toleradas.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (en particular, alanina y aspartato aminotransferasa, al menos 3 veces por encima del límite superior de la normalidad) se han descrito con una incidencia de <1% en pacientes recibiendo estatinas a dosis bajas o moderadas y de 2-3% con dosis altas (1). Estas elevaciones aparecen, generalmente, en los primeros 6 meses de tratamiento, son asintomáticas, dosis-dependientes y reversibles al suspender la estatina o disminuir la dosis. También pueden volver a la normalidad a pesar de continuar con la estatina (2). Ocasionalmente, puede llevar a la hospitalización y más raramente a fallo hepático mortal (3).

La hepatotoxicidad asociada a las estatinas sigue siendo controvertida y algunos autores incluso sugieren que

es un mito (4). Los grandes ensayos clínicos no mostraron diferencias en la frecuencia o grado de los incrementos de alanina aminotransferasa entre la estatina a dosis bajas o moderadas y el grupo placebo, con la excepción de atorvastatina a dosis altas (5). Sin embargo, estos ensayos clínicos fueron diseñados para evaluar la morbilidad y mortalidad de las estatinas en las enfermedades cardiovasculares y no para evaluar el riesgo de daño hepático.

Desde los grandes ensayos clínicos, se han publicado estudios observacionales que buscan evaluar la seguridad hepática de las estatinas.

Recientemente, se ha publicado un estudio (6) realizado a partir de la base de datos de atención primaria en el Reino Unido (*GPRD, General Practice Research Database*) en el que se compara el riesgo de hepatotoxicidad de la atorvastatina con el de la simvastatina y su relación con la dosis (dosis alta: 40 a 80mg; dosis baja: 10 a 20mg). 71 pacientes tratados con atorvastatina (n=76.411) desarrollaron hepatotoxicidad moderada o grave (bilirrubina > 60 μ mol/l, AST o ALT >200 U/L, fosfatasa alcalina >1200U/L) frente a 101 pacientes tratados con simvastatina (n=164.407), en los primeros 6 meses de tratamiento. La *hazard ratio* (HR) ajustada de atorvastatina en relación con simvastatina fue: 1,9 (IC95% 1,4-2,6; p<0,001). En cuanto a la dosis, tomando como valor de referencia la simvastatina a dosis bajas la HR de atorvastatina a dosis alta fue 7,3 (4,2-12,7); la HR de atorvastatina a dosis baja fue 1,4 (0,9-2,0) y la HR de simvastatina a dosis alta fue 1,5 (1,0-2,2). Los autores concluyen que los pacientes tratados con atorvastatina tenían más riesgo de hepatotoxicidad comparados con los tratados con simvastatina. Este riesgo se vio principalmente en pacientes tratados con atorvastatina a dosis altas con una incidencia de 6,5/1000 pacientes-año.

Otros dos estudios prospectivos de casos incluidos en dos Registros de daño hepático producido por fármacos, conocido como DILI (*drug induced liver injury*), en EEUU (7) y en España (8), encontraron 22 y 47 casos de hepatotoxicidad por estatinas, respectivamente. En ambos registros, la atorvastatina fue asociada a un mayor número de casos.

El mecanismo no está claro. El patrón de lesión hepática tiene manifestaciones clínicas variables incluyendo colestásico y hepatocelular. En algunos casos se han visto manifestaciones fenotípicas similares a la hepatitis autoinmune (7,8).

En 2012, la FDA modificó la información de las fichas técnicas de las estatinas para eliminar la necesidad de controles periódicos rutinarios de las enzimas hepáticas y solamente los recomendó antes de iniciar el tratamiento y

repetirlos solo cuando esté clínicamente indicado. Por el contrario, la EMA mantiene la recomendación de realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, así como a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática.

1. Tompkins R., Schwartzbard A., Ganos E., Fisher E., Weintraub H. *A current approach to statin intolerance*. Clin Pharmacol Ther. 2014;96(1):74-80
2. Armitage J. *The safety of statins in clinical practice*. Lancet 2007; 370: 1781-90.
3. Perger L., Kohler M., Fattinger K., Flury R., Meier P.J., Pauli-Magnus C. *Fatal liver failure with atorvastatin*. J Hepatol. 2003;39(6):1095-7.
4. Bader T. *Liver tests are irrelevant when prescribing statins*. Lancet 2010;376:1882-1883.
5. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., Shear C., Barter P., Fruchart J.C., Gotto A.M., Greten H., Kastelein J.J., Shepherd J., Wenger N.K. *Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease*. N Engl J Med. 2005;352(14):1425-35.
6. Clarke A.T., Johnson P.C., Hall G.C., Ford I., Mills P.R. *High Dose Atorvastatin Associated with Increased Risk of Significant Hepatotoxicity in Comparison to Simvastatin in UK GPRD Cohort*. PLoS One. 2016;11(3):e0151587. doi: 10.1371/journal.pone.0151587. eCollection 2016.
7. Russo M.W., Hoofnagle J.H., Gu J., Fontana R.J., Barnhart H., Kleiner D.E., Chalasani N., Bonkovsky H.L. *Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network*. Hepatology. 2014;60(2):679-86
8. Perdices E.V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J.M., Peláez G., Castiella A., Hallal H., Romero-Gómez M., González-Jiménez A., Robles-Díaz M., Lucena M.I., Andrade R.J. *Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry*. Rev Esp Enferm Dig. 2014;106(4):246-54.

TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS PRODUCIDOS POR AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Los trastornos del control de los impulsos (TCI) están descritos para los fármacos agonistas dopaminérgicos (FAD), siendo el juego patológico, hipersexualidad, la comida compulsiva y las compras compulsivas las conductas más comúnmente comunicadas (1). Estos efectos, ya observados en los ensayos clínicos precomercialización, fueron confirmados posteriormente en estudios tras su comercialización y su frecuencia oscila entre 13,6% a 25% (2, 3). Es por ello que las fichas técnicas de los diversos agonistas dopaminérgicos recogen este efecto en el apartado correspondiente a Advertencias y precauciones (4.4) y Reacciones adversas (4.8). Sin embargo, a pesar de esta aparente alta frecuencia de TCI asociada con los agonistas dopaminérgicos, resulta escaso el número de casos comunicados espontáneamente, al menos en nuestro medio.

A raíz de un caso, del que tuvo conocimiento la Unidad de Farmacovigilancia, se realizó una búsqueda en Eudra-vigilance (base de datos europea de notificaciones de sospechas de RAM) de los casos de TCI asociados a FAD (pramipexol, ropinirol, cabergolina, bromocriptina, rotigotina, apomorfina). Los términos de búsqueda (RA del diccionario MedDRA —*Medical Dictionary for Regulatory Activities*—) fueron cualquiera de los siguientes: trastornos del juego, hipersexualidad, compra compulsiva, conducta sexual compulsiva, juego, atracones de comida, fantasias sexuales excesivas, masturbación excesiva, kleptomanía y poriomanía. Para medir el grado de asociación de casos de TCI para cada FAD, Eudra-vigilance calcula la tasa proporcional de casos notificados, *proportional reporting ratios* (PRRs), una medida de desproporcionalidad similar en concepto al riesgo relativo. Entre 4.599.389 sospechas

En resumen, aunque las estatinas no son una causa frecuente de hepatotoxicidad en nuestro medio, su participación no es excepcional sobre todo cuando se utilizan a dosis altas, por lo que en estos casos parece lógico monitorizar la función hepática para detectar tempranamente el daño hepático grave.

de reacciones adversas de todo tipo registradas en Eudra-Vigilance (en la fecha de la consulta), encontramos 2.012 casos de TCI asociados con agonistas dopaminérgicos. La mediana de edad de los pacientes fue de 57 años (rango 12-90 años; 506, edad no especificada); 58,6% hombres (6,4%, sexo no especificado). El n.º total de reacciones fue 2639* (*cada caso puede contener más de una reacción), siendo pramipexol el agonista dopaminérgico más frecuentemente implicado (n=1972), seguido por ropinirol=400, cabergolina (n=104), rotigotina (n=75), bromocriptina (n=66), y apomorfina (n=22).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron: juego patológico (n=1362), hipersexualidad (n=547), compra compulsiva (n=391) y juego (n=197). Los seis agonistas dopaminérgicos cumplían criterios de señal de seguridad, desproporción en el n.º de notificaciones, siendo la asociación más fuerte la del pramipexol (PRR=649.63; (95% CI) 604.33-698.33) y ropinirol (PRR=195.25; (95% CI) 174.35-218.65).

En conclusión, los datos existentes en Eudra-vigilance confirman esta señal de seguridad. Volviendo al inicio de este artículo, resultan desconocidas las razones de la infranotificación en nuestro medio de esta asociación. No obstante, y por si en parte fueran debidas a desconocimiento, hacemos un recordatorio a los médicos que prescriben agonistas dopaminérgicos, fundamentalmente en enfermedad de Parkinson, respecto a que deben monitorizar estrechamente a sus pacientes e informarles del riesgo de aparición de estas graves reacciones adversas, de consecuencias potencialmente muy destructivas para los pacientes y sus familias, así como notificar los casos identificados a la Unidad de Farmacovigilancia.

1. Kelley BJ, Duker AP, Chiu P. *Dopamine agonists and pathologic behaviors*. Parkinsons Dis. 2012;2012:603631. doi: 10.1155/2012/603631.
2. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. *Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients*. Arch Neurol. 2010;67(5):589-95
3. Hassan A, Bower JH, Kumar N, Matsumoto JY, Fealey RD, Josephs KA, Ahlskog JE. *Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: surveillance in the PD clinic reveals high frequencies*. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(4):260-4.

ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Olanzapina - Síndrome de Reacción a Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)	Se han comunicado reacciones alérgicas graves, como el Síndrome de Reacción a Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS). DRESS se manifiesta inicialmente con síntomas similares a los de la gripe, con erupción cutánea en la cara que se extiende luego a otras zonas, fiebre, hinchazón de los ganglios linfáticos, niveles elevados de enzimas hepáticas en los análisis de sangre y aumento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia).
Mercaptopurina, azatioprina - Trastornos linfoproliferativos	Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo «azatioprina» «mercaptopurina» presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. Este mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha notificado que la interrupción de la inmunosupresión puede conseguir una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo.
Natalizumab - Retinitis necrotizante	Durante el periodo posterior a la comercialización, se han observado casos raros de necrosis retiniana aguda (NRA) en pacientes tratados con natalizumab. Algunos casos se han dado en pacientes con infecciones herpéticas (p. ej. meningitis y encefalitis herpéticas) del Sistema Nervioso Central (SNC). Los casos graves de NRA, que afectan a uno o a ambos ojos, pueden producir ceguera en algunos pacientes.
Sulfato ferroso - Úlceras bucales	Úlceras bucales en el contexto de una administración incorrecta, cuando los comprimidos se mastican, chupan o se dejan en la boca. Se deben tragar enteros con agua.

SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a farmacovigilancia@osakidetza.eus indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Salud
Dirección de Farmacia