

# BOLETÍN

Número cincuenta y uno. Diciembre 2020. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. FARMACOVIGILANCIA EN LOS TIEMPOS DE COVID-19

### 2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- DEPENDENCIA, ABUSO, SOBREDOSIS Y MAL USO DE FENTANILO
- REMDESIVIR Y LESIÓN RENAL AGUDA, UNA POSIBLE SEÑAL DE SEGURIDAD

## LA FARMACOVIGILANCIA EN LOS TIEMPOS DE COVID-19

Hasta el momento sólo el remdesivir está aprobado para el tratamiento de la infección por COVID-19, pero ante la gravedad de la pandemia se están utilizando muchos y muy diversos medicamentos, en monoterapia o en diversas asociaciones. Todos ellos están autorizados y se dispone de información respecto a su seguridad (en algunos casos limitada) en las indicaciones para las que fueron aprobados. Para algunos de ellos, que tienen indicaciones en enfermedades muy limitadas, el nº de pacientes ahora expuestos se ha multiplicado, y es previsible que incluso reacciones raras aparezcan, por lo que la pandemia parece una buena oportunidad para conocer su perfil de reacciones adversas (RA) en la vida real. Conocer lo que está pasando es esencial para que, junto a los datos que aporten los estudios, se puedan ir adoptando decisiones sobre la seguridad y uso efectivo de los medicamentos, a medida que evoluciona la pandemia.

Sin embargo, lo anterior solo es posible si las reacciones adversas se comunican, ya que la infranotificación es importante. Para ilustrarla, y tomando como ejemplo hidroxicloroquina (OHCLQ), la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco (UFPV) ha recibido desde el inicio de la pandemia 2 notificaciones de sospecha de RA a OHCLQ, 1 a OHCLQ+lopinavir+ritonavir y 1 para OHCLQ+azitromicina. Sin embargo, solo en uno de nuestros hospitales se administraron (hasta primeros de junio) 600 tratamientos con OHCLQ.

Es comprensible la presión asistencial en la que se encuentran los profesionales sanitarios, aún mayor en este tiempo, pero debemos recordar que su notificación continúa siendo

esencial para identificar los problemas de seguridad asociados al uso de medicamentos.

La comunicación de reacciones adversas en pacientes incluidos en un ensayo clínico o estudio observacional prospectivo, ha de ser vía protocolo del estudio. Sin embargo, cuando el paciente forma parte de un estudio observacional retrospectivo, o no está en ningún estudio y el medicamento se utiliza en uso compasivo, la vía de comunicación debe ser la notificación a la UFPV, ya que la única autoridad reguladora en materia de medicamentos es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, quien delega en la UFPV la recepción de las sospechas ocurridas en la Comunidad Autónoma Vasca.

El deber de la UFPV es facilitar la notificación. Por ello y teniendo en cuenta que muchos de nuestros profesionales trabajan con la h<sup>a</sup> clínica electrónica en Osabide Global, la vía preferente de comunicación es hacer un registro en la pestaña Alertas (RAM) de Osabide Global. Alternativamente, el e-mail ([farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)) es también otra opción y por supuesto, cualquiera de las otras vías de las que dispongan los profesionales y/o ciudadanos ([www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)).

Finalmente, recordar que las vacunas son también medicamentos y cuando lleguen las del coronavirus, nos encontraremos ante medicamentos con limitada experiencia de seguridad, para los que será necesario también subrayar la importancia de la notificación de acontecimientos adversos.

## NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

### DEPENDENCIA, ABUSO, SOBREDOSIS Y MAL USO DE FENTANILO

El uso global de opioides ha ido en aumento durante los últimos años, destacando el incremento de la prescripción del fentanilo (con cargo al Sistema Nacional de Salud) con el objetivo de tratar diferentes tipos de dolor (1).

El fentanilo es un agonista puro de alta afinidad de los receptores  $\mu$ . Se caracteriza por su gran potencia (50-100 veces mayor que la morfina), elevada liposolubilidad y bajo peso molecular (2,3). Estas características hacen del fentanilo un analgésico de acción rápida y con gran capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, produciendo más rápidamente sus efectos tanto deseables como no deseables (4).

Actualmente, el fentanilo se usa de manera frecuente en pacientes que padecen tanto dolor agudo, como crónico que no responde a otro tratamiento, gracias a su potente efecto analgésico. Sin embargo, en cuanto a la toxicidad, su gran potencia para producir otros efectos no deseables como, dependencia, abuso, riesgo de sobredosis, incluso depresión respiratoria que podría concluir en un desenlace fatal, plantean un gran desafío a la salud pública (1,2,5).

Dependiendo del inicio de acción, las formas farmacéuticas de fentanilo se dividen en dos grupos y se utilizan en diferentes tipos de dolor: los de liberación rápida (comprimidos vía transmucosa oral, sublinguales, spray nasal) se utilizan en dolor agudo o en el dolor irruptivo en pacientes oncológicos; en cambio, los de liberación continua (parches transdérmicos) en el tratamiento del dolor crónico que requiere una analgesia continua. Es decir, están contraindicados en el tratamiento del dolor postquirúrgico y agudo que requieran un breve ciclo de tratamiento (3).

Los opioides son ampliamente utilizados en el dolor agudo, dolor crónico oncológico y en los cuidados paliativos, pero el uso de opioides en el dolor crónico no oncológico ha creado controversias, por la falta de evidencia científica y por el aumento en la prescripción de opioides en esta indicación. Si se utilizan de manera correcta pueden ser muy eficaces en este tipo de dolor, pero su utilización en períodos prolongados, sobre todo en pacientes frágiles, puede aumentar el riesgo de abuso, dependencia y uso inadecuado (6). Por lo tanto, es importante individualizar las necesidades terapéuticas del paciente prescribiendo los opioides en indicaciones que estén aprobadas, optando por la forma farmacéutica adecuada y valorando su situación previa, con la finalidad de evitar el riesgo de que los pacientes finalmente hagan un mal uso de los opioides (7).

Según el informe de consumo de opioides en recetas extrahospitalarias que publicó la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), el consumo de fentanilo en el todo el estado aumentó, la Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) pasó de 1,66 a 2,7; desde 2010 hasta 2019 (Figura 1) (8). Además, en 2015 el consumo de fentanilo a nivel estatal supuso un 17,51% del consumo total de opioides, principalmente en su forma transdérmica; representando el 84% del consumo total de

fentanilo (5). En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) el consumo de fentanilo también ha aumentado desde 2010 hasta la fecha actual, pasando de una DHD de 2,25 a 3,02 (Figura 2).



Figura 1. Consumo de fentanilo (DHD), 2010-2019, en España.

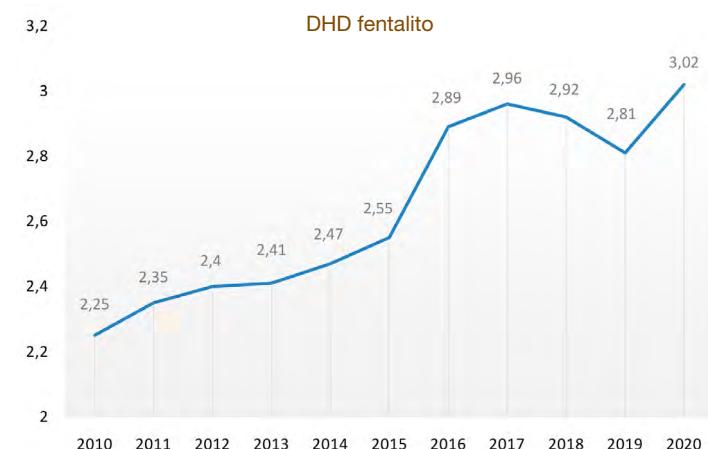


Figura 2. Consumo de fentanilo (DHD) en la CAPV, 2010-2020\*  
(\*En 2020 sólo hasta abril)

En 2018 la AEMPS mostró su preocupación por el incremento del uso de fentanilo en formas farmacéuticas de liberación rápida (vía nasal, sublingual, bucal), debido a que estas presentaciones podrían aumentar el riesgo de abuso y dependencia en los pacientes. Se revisó la evolución del consumo de estas formas farmacéuticas y se detectó un incremento de su uso en indicaciones no autorizadas, ya que en la ficha técnica de estas presentaciones figura como única indicación el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes adultos con enfermedades oncológicas que ya estén en tratamiento con opiáceos para tratar el dolor crónico (9). Además, se ha comprobado que el mal uso de las formas de liberación rápida de fentanilo implica un alto riesgo de dependencia y abuso (10).

Por lo tanto, con el objetivo de evaluar la situación actual

sobre el mal uso, abuso, dependencia y sobredosis del fentanilo a nivel estatal, se realizó un análisis de los casos comunicados sobre el mal uso, abuso, dependencia y sobredosis del fentanilo en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA).

## Resultados

Durante el periodo 1989-junio/2020, se seleccionaron los casos notificados en los que el fentanilo estaba como sospechoso/interacción y se incluyeron los siguientes términos preferentes (PT) del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA versión 23.0): “Dependencia”, “Dependencia de drogas”, “Dependencia de sustancias”, “Sobredosis accidental”, “Sobredosis”, “Sobredosificación por prescripción”, “Sobredosis intencional”, “Abuso de drogas” y “Mal uso intencional de un producto”

En ese periodo, para fentanilo se han comunicado 142 casos de sospechas de reacciones adversas (PT seleccionados). En algunos de los casos se notificó más de una reacción adversa. Solo 3 casos eran registros del País Vasco.

Un 50% de los casos eran hombres, 38,7% mujeres y en el 11,2% no se especificó el sexo. La media de edad fue  $56 \pm 16$  años; tres pacientes tenían menos de 10 años, en 16 casos la edad era desconocida.

La reacción adversa más notificada fue la dependencia con un 45,9%, seguida del abuso con un 24,7% y la sobredosis con un 21,6%.

En el 76,7% de los casos descritos el fentanilo era el único fármaco sospechoso. Sin embargo, en los casos restantes también se registraron otros fármacos sospechosos, que mayoritariamente fueron otros opioides (78,7%), benzodiacepinas/hipnóticos (15,1%), antidepresivos (15,1%), substancias tóxicas (cannabis/álcool) (6%) y antipsicóticos (3%).

La vía de administración más utilizada fue la transdérmica (51 casos), seguida de la vía transmucosa oral (48 casos), nasal (37 casos) y sublingual (25 casos). El 88,7% recibieron el fentanilo solo por una vía, el 11,9% por dos vías diferentes al mismo tiempo y el 0,7% por tres vías.

En cuanto a los antecedentes médicos, el 28,8% de los pacientes padecían o habían padecido una neoplasia, un 24% tenía antecedentes de abuso de sustancias tóxicas (álcool, drogas) o antecedentes psiquiátricos y un 9% tenía alguna enfermedad reumatólogica o neuropatía.

El fentanilo, en gran parte de los casos, se utilizó con el fin de tratar el dolor crónico (50,7%), de los cuales el 34,5% lo recibieron para el tratamiento del dolor oncológico y el 16,2% para el tratamiento de dolor reumatólogico o neuropático. Por otra parte, un 38,7% de los pacientes recibieron el fentanilo para tratar el dolor agudo (dolor postquirúrgico, dolor abdominal, dolor costal, etc.). Además, 4 pacientes estaban haciendo uso del fentanilo con fines lúdicos y 2 pacientes lo recibieron fuera de indicación. En uno de estos casos, una mujer estaba recibiendo fentanilo de liberación rápida vía transmucosa oral para el tratamiento de la fibromialgia, lo que le llevó a originar una dependencia a opiáceos.

11 de los casos descritos fueron mortales, de los cuales en 8 había otra causa alternativa que podía influir en el desenlace mortal. En cambio, en los otros 3 casos la causalidad de la mortalidad estaba directamente relacionada con la admi-

nistración de fentanilo, detectándose un mal uso de la medicación; ya que uno de los pacientes que estaba recibiendo fentanilo por vía nasal para el control del dolor, se auto-administró más de 10 dosis, lo que le llevó al desenlace fatal. Otro paciente utilizó por vía inhalatoria los parches de fentanilo que tenía prescritos por vía transdérmica y otro se administró un parche de fentanilo que no tenía prescrito.

Cabe señalar que, en los 142 casos relacionados con el mal uso, dependencia, sobredosis y mal uso del fentanilo, también se notificaron otras reacciones adversas (Tabla 1).

**Tabla 1. Reacciones Adversas a fentanilo en la base de datos FEDRA\*, clasificadas por aparatos-sistemas.**

Trastornos gastrointestinales	Nº
- Náuseas y Vómitos	18
Estreñimiento	3
- Disfagia maligna	1
- Odinofagia	1
- Distensión abdominal	1
- Dispepsia	1
Trastornos psiquiátricos	
- Síndrome de abstinencia	10
- Estado confusional	7
- Agresividad	4
- Ansiedad	4
- Depresión	4
- Ideación suicida	2
- Euforia	1
Trastornos respiratorios	
- Depresión respiratoria	5
- Disnea	3
Trastornos neurológicos	
- Somnolencia	13
- Cefalea	5
- Mareo	5
- Temblor	3
- Insomnio	2
- Escalofrios	1
- Alteración de la marcha	1
Trastornos cutáneos	
- Reacción en la zona de aplicación (parches transdérmicos)	3

\*FEDRA: base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia

En conclusión, el fentanilo es un opioide cuya utilización va en aumento cada día. Aunque en un alto porcentaje su indicación es correcta, hay un importante número de casos en los que el fentanilo no está expresamente indicado. Utilizar un medicamento de gran potencia analgésica, con importante capacidad para crear dependencia, tiene sus riesgos; sobre todo en pacientes vulnerables (pacientes psiquiátricos, pacientes con antecedentes de abuso etc.). Por lo que, para reducir el número de pacientes con dependencia, sería conveniente monitorizar más a menudo a estos pacientes con el fin de hacer un seguimiento de la dosis, la utilización adecuada de la forma farmacéutica que tienen prescrita y para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento tras un periodo de tiempo, para así poder detectar signos que pudieran sugerir que el paciente está haciendo un mal uso o un abuso de la medicación.

Debemos recordar que, a día de hoy, existe una importante infranotificación de reacciones adversas a medicamentos a los sistemas de Farmacovigilancia, que en el caso del mal uso/abuso/sobredosificación de opioides es aún más notoria, ya que, solo 3 notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia corresponden al País Vasco desde el 2004. Teniendo en cuenta la cantidad de pacientes que acude a urgencias por una sobredosis a opioides o que están en control por Unidades del Dolor/Unidad de desintoxicación (depen-

dencia a opioides), este número es poco representativo. Por ello, el número de casos registrados en la base de datos de Farmacovigilancia del Sistema Español (FEDRA) es muy pequeño y seguramente no refleja la realidad del mal uso. En consecuencia, es importante que los profesionales sanitarios notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia los casos, para así poder evaluar la tendencia del mal uso de medicaciones tan delicadas como son los opioides.

- (1) Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirgis A. Assessing the 2004–2018 Fentanyl Misusing Issues Reported to an International Range of Adverse Reporting Systems. *Front Pharmacol* 2019; 10: 46.
- (2) Han Y, Yan W, Zheng Y, Khan MZ, Yuan K, Lu L. The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. *Transl Psychiatry* 2019; 9:282.
- (3) Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak L, Zawińska JB. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. *Forensic Sci Int* 2019; 289: 207-214. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073818302962>
- (4) Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain—Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med* 2016; 374:1253-1263. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1507771>
- (5) Informe de utilización de medicamentos u/opi/v1/13022017: Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>
- (6) Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112(3): 372-380. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395904004476>
- (7) CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. Recommendations and Reports / March 18, 2016 / 65(1):1-49. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm#suggestedcitation>
- (8) Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
- (9) Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Febrero 2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamento-susohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh\\_fv\\_5-2017-fentanilo/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamento-susohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_5-2017-fentanilo/)
- (10) Tournebize J et al. Le mesusage du fentanyl en France: 2010 à 2015. *Therapies* 2019; 395. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.11.002>

## REMDESIVIR Y LESIÓN RENAL AGUDA, UNA POSIBLE SEÑAL DE SEGURIDAD

El remdesivir se ha autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la infección por COVID-19, en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con neumonía y que requieren oxígeno suplementario, porque los beneficios en estos pacientes superan los riesgos, a pesar de tener datos menos completos de lo esperado normalmente. Esto significa que es necesario aportar más evidencia en la fase post-autorización.

En octubre/2020, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (PRAC) inició la revisión de casos de lesión renal aguda en algunos pacientes con COVID-19 en tratamiento con remdesivir, como una posible señal de seguridad (1).

La toxicidad renal del remdesivir se evaluó en el momento de la solicitud de autorización, principalmente sobre la base de estudios en animales. Además, se incluyó en el plan de gestión de riesgo como un riesgo potencial importante del que se necesitaba más información para comprender mejor los efectos del remdesivir en el riñón.

En los resultados de algunos de los ensayos clínicos con remdesivir, en algunos, se da poca información sobre efectos adversos y no muy detallados. Así sucede, en el ensayo Beigel JH et al (2), los efectos adversos aparecen solamente en el material suplementario del artículo (tabla S19), donde se describen los efectos adversos graves de remdesivir (n=532) vs placebo (n=516). A nivel renal se registraron: disminución

de la tasa de filtración glomerular, respectivamente, en 5 pacientes (0,9%) y 2 (0,4%), lesión renal aguda en 7 (1,3%) y 12 (2,3%), insuficiencia renal en 2 (0,4%) y 2 (1,0%). En el ensayo Wang et al (3), la lesión renal aguda se registró en 3 pacientes en el grupo del remdesivir (n=155) vs a ningún paciente en el grupo placebo (n=78); no se registraron otros efectos adversos renales.

La revisión de esta posible señal ha sido desencadenada por los casos espontáneos notificados y registrados en la base de datos de Farmacovigilancia (EudraVigilance) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). A fecha de 9/11/2020, hay 1.451 casos de sospechas de reacciones adversas para remdesivir y de estos 174 casos son lesión renal aguda.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que el daño renal también puede ser causado por la infección por COVID-19. Los factores de riesgo son edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, hipertensión y necesidad de ventilación y medicamentos vasopresores (4).

En la CAPV, se han recibido 4 casos de sospechas de reacciones adversas para remdesivir: hipertransaminasemia (3) y hepatitis (1).

La EMA está revisando cualquier información nueva de seguridad de remdesivir, por lo que es importante que se comunique cualquier reacción adversa a remdesivir.

- (1) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28 September - 1 October 2020 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-september-1-october-2020>
- (2) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

- (3) Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; 395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- (4) Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.Feb 1;18(2):207-209.

## REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los videos explicativos (euskeria, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciacast.wmv>

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](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)



BARRUALDE-GALDAKAO ESI  
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

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

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO  
DEPARTAMENTO DE SALUD  
Viceconsejería de Administración y  
Financiación Sanitarias  
Dirección de Farmacia