

BOLETÍN

Número treinta y siete. Marzo 2014. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS Y LA FICHA TÉCNICA

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- AZITROMICINA Y RIESGO CARDIOVASCULAR
- LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO INDUCIDO POR DILTIAZEM

LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS Y LA FICHA TÉCNICA

Se puede estimar en unos 50 el número de principios activos diferentes (en Atención Primaria pueden ser algunos decenas más y en algunas especialidades menos) que un médico prescribe habitualmente y sobre los que conviene mantenga actualizados sus conocimientos respecto al resumen de sus características (Ficha Técnica). Actualmente las fichas técnicas de los medicamentos comercializados en España son consultables en la web: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.

La ficha técnica se estructura, de forma reglamentaria en toda la Unión Europea, en apartados (1 al 6), siendo el apartado 4 (Datos Clínicos) el más relevante para el médico, ya que dentro de éste es donde se describen las indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias, interacciones, reacciones adversas, entre otros.

La ficha técnica es un documento vivo que puede sufrir modificaciones tras la autorización del medicamento, tanto por razones de eficacia, ampliación de indicaciones (apartado 4.1), como de seguridad (apartados 4.3 –contraindicaciones–, 4.4–advertencias– y 4.8–reacciones adversas).

En nuestra sociedad, las demandas judiciales de los pacientes contra profesionales y/o instituciones sanitarias están creciendo constantemente. En estos casos, la ficha técnica se utiliza, en calidad de documento oficial, como referencia ante los tribunales para valorar la actuación profesional de un médico respecto a la prescripción de un medicamento [1,2]. Por este motivo, es importante que todo médico se mantenga actualizado respecto al contenido de la ficha técnica de cada medicamento que prescribe. Esto no es fácil.

La responsabilidad de los cambios reguladores sobre los medicamentos, es decir los agentes activos de dichos cambios, son las agencias reguladoras de medicamentos, que en España se deno-

mina Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y en la Unión Europea Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El procedimiento por el que las agencias hacen llegar a los médicos la información sobre cambios producidos en la autorización de un medicamento es diferente según cada agencia y depende mucho de la idiosincrasia de cada país. Así por ejemplo la FDA (organismo regulador de medicamentos de los EEUU) emite varias “press release” cada día, mientras que la AEMPS en España emitió el año pasado 30 Notas de Seguridad, a las que sumar 23 Notas Informativas. En la CAPV el CEVIME envía las Notas de Seguridad de la AEMPS por e-mail a los farmacéuticos de Atención Primaria y de Hospital, quienes a su vez las remiten a los médicos de su ámbito de trabajo, Primaria u Hospital. Incluso en el mejor de los supuestos, que un médico esté suscrito a las Notas de la AEMPS en la página web:

(<http://www.aemps.gob.es/informa/listasDistribucion/listas-disponibles.htm>) o a través del CEVIME de la CAPV (puede pedir las a cevime-san@ej-gv.es), puede perfectamente no enterarse de un cambio sustancial en el uso de un medicamento. Siendo cierto que también la industria farmacéutica colabora, es parte interesada, en hacer llegar a los médicos dichos cambios, esto no disminuye la responsabilidad de las agencias reguladoras, que han de ser conscientes de lo difícil que se lo ponen a los médicos, que han de estar actualizados en su conocimiento técnico y además en los cambios que se hayan podido producir en los medicamentos que prescriben.

Dada la trascendencia que la información de la ficha técnica de los medicamentos tiene para los profesionales se debe insistir en la necesidad de manejar textos actualizados de las mismas.

1. La ficha técnica de los medicamentos. Contenido e implicaciones prácticas. Bol Ter Andal 2003; 19(2): 6-8

2. Ficha técnica: ¿qué es y qué implicaciones tiene?. INFAC 2002; 10(4).

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

Agomelatina (Valdoxan®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Increync®)
Asenapina (Sycrest®)
Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Dapagliflozina (▼ Forxiga®, ▼ Xigduo®)
Denosumab (Prolia®)
Desvenlafaxina (Kastan®, Pristiq®)
Eslicarbazepina (Zebinix®)
Indacaterol (▼ Ultibro Breezhaler®, ▼ Xoterna®)

Linagliptina (▼ Trajenta®)
Liraglutida (Victoza®)
Rivaroxaban (▼ Xarelto®)
Prucaloprida (Resolor®)
Prasugrel (Eficent®)
Roflumilast (▼ Daxas®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Tapentadol (Palexia®)
Vildagliptina (Eucreas®, Galvus®, Jalra®, Icandra®, Xiliarx®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®)

AZITROMICINA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) ha tenido conocimiento de un caso de fibrilación auricular de *novo* asociado a azitromicina. Se trata de una mujer de 84 años. AP: hipertensión arterial, EPOC, aneurisma aórtico torácico, diabetes mellitus, dislipemia, artrosis generalizada, osteoporosis, espondilolistesis L4-L5 grado I con espondiloartrosis. Tratamiento habitual: glimepirida, Natecal D®, Adiro®, hidroclorotiazida, ramipril, pravastatina, omeprazol, Onbrez Breezhaler®, Spiriva®, Prolia®. El 14/09/2013 acude a urgencias por fiebre de 38°C e infección del tracto urinario de repetición (*Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido –BLEE-). En tratamiento desde el día anterior con azitromicina 500 mg. A su llegada a urgencias se le detecta arritmia cardíaca por fibrilación auricular sin conocimiento de episodios previos de arritmia; durante su estancia en urgencias se controla la frecuencia cardíaca con digoxina iv.

Comentario: En 2013, se estima que 72.558 personas en la CAPV recibieron una prescripción de azitromicina en atención primaria.

La azitromicina es un antibiótico macrólido, ampliamente utilizado en la práctica clínica. En general, se considera seguro y bien tolerado; sin embargo, recientemente, ha surgido la preocupación sobre su posible asociación con el aumento del riesgo cardiovascular.

En 2012, *The Pharmacovigilance Working Party* de la EMA, actualmente llamado Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), discutió una posible señal de arritmias potencialmente mortales asociadas a azitromicina y revisó un estudio publicado en mayo 2012 por Ray et al [1]. Se trata de un estudio de cohortes en población atendida por Medicaid que comparó los riesgos de muerte por causa cardiovascular y muerte por cualquier causa en pacientes tratados con azitromicina, amoxicilina, ciprofloxacino y levofloxacino, o sin medicamento antibacteriano. Frente a la amoxicilina, la azitromicina se asoció con un mayor riesgo de muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa, durante 5 días de tratamiento. Se estimó que por cada millón de prescripciones de azitromicina se producirían 47 muertes cardiovasculares adicionales frente a amoxicilina; sin embargo, en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular habría 245 muertes adicionales por millón de tratamientos. Frente a ciprofloxacino, el riesgo de muerte cardiovascular también fue superior con azitromicina, pero no con levofloxacino.

En contraste con el anterior, los resultados de otro estudio ob-

servacional [2] sobre la totalidad de la población de Dinamarca no mostraron diferencia entre azitromicina y penicilina V en la muerte cardiovascular a los 5 días (RR=0,93; IC95% 0,56-1,55). Sin embargo, como indican los autores, los pacientes tenían mejor salud cardiovascular que los de estudio anterior. En un análisis de subgrupos de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, el riesgo de azitromicina frente a penicilina V fue superior a 1, aunque la diferencia no fue significativa (RR=1,35; IC95% 0,69-2,64). Los autores concluyen que sus resultados no contradicen los del anterior, sino que los efectos sobre la mortalidad cardiovascular podrían estar limitados a los pacientes con enfermedad cardiovascular previa [3].

En marzo de 2013, la FDA alertó del riesgo de alargamiento del intervalo QT y de arritmias potencialmente mortales en pacientes tratados con azitromicina e incluyó información sobre este riesgo en el apartado “Advertencias y Precauciones” de las fichas técnicas de estos fármacos. Especialmente en pacientes que presentan algún factor de riesgo, como intervalo QT prolongado, hipopotasemia, hipomagnesemia, bradicardia o tratamiento con algunos antiarrítmicos (quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol) que pueden alargar el intervalo QT [4].

En marzo 2014, se ha publicado un estudio retrospectivo de cohortes entre militares retirados de EEUU (*Department of Veterans Affairs*) para probar si tomar azitromicina o levofloxacino incrementaría el riesgo de muerte cardiovascular y de arritmia cardíaca, comparado con amoxicilina. Los autores concluyen que la azitromicina dio lugar a un incremento estadísticamente significativo de la mortalidad y de la incidencia de arritmia en los días 1 a 5 días, pero no en los días 6 a 10. El levofloxacino, que fue dispensada de manera predominante para un mínimo de 10 días, dio lugar a un aumento de la mortalidad y del riesgo de arritmia a lo largo de los 10 días de tratamiento [5].

Se debe considerar el riesgo arritmogénico no sólo de la azitromicina, sino también de otros antibacterianos alternativos. En la ficha técnica de eritromicina y claritromicina se incluyen advertencias sobre el riesgo de alargamiento del intervalo QT y arritmias. Lo mismo ocurre con las fluoroquinolonas, de hecho, el grepafloxacino fue retirado del mercado por este motivo [3]. A la hora de prescribirlos, se debe tener en cuenta este riesgo, sobre todo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, los que reciben tratamiento con algún fármaco que alargue el intervalo QT, y en situaciones en las que el tratamiento antibacteriano tiene una eficacia limitada [6].

1. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1881-90.

2. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2013;368(18):1704-12

3. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med.* 2013 May 2;368(18):1665-8.

4. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>

5. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, Jacob S, Strayer SM. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014;12(2):121-7

6. Butllí Groc 2013;26:3-4 <https://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg261.13e.pdf>

LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO INDUCIDO POR DILTIAZEM

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un probable caso de Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA) asociado a diltiazem.

Caso: Hombre de 80 años ex-fumador y bebedor. AP: Artritis gotosa, EPOC, hipertensión arterial, dislipemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, fibrilación auricular, úlcera en ojo, ACV cerebeloso izquierdo sin secuelas, neumonitis secundaria a amiodarona en 1996, lesión leucoplásica en cuerda vocal reseccionada en varias ocasiones. IQ: Herniorrafia inguinal bilateral, laparotomía por traumatismo con perforación de víscera hueca, menisco rodilla derecha, cataratas.

Tratamiento habitual: omeprazol 20mg/día, Rocaltrol 0,25mcg@/48h, Sintrom®, Seguril®, diltiazem retard 120mg/día (inicio el 28/05/2013, único tratamiento nuevo), ramipril 2,5mg/día, atorvastatina 20mg/día, alopurinol 100mg/día, lorazepam 1mg/día, Combiprasal@/8h, budesonida inhalada 0,5mg/12h, valaciclovir 500mg/día.

El 18/09/2013 acude a urgencias por placas eritemato-violáceas con costra y prurito intenso en antebrazos, tronco y miembros inferiores. Se sospecha de reacción secundaria al alopurinol y se retira. Se pautan Clovate® crema y Atarax®. Tras dos semanas, al no verse mejoría, se retira el Clovate®; las placas estaban excoriadas y liquenificadas, algunas sugerían psoriasis. En consecuencia, se le realiza una biopsia y se pauta PUVA junto con Oxsoralen® (metoxaleno). El 30/10/2013, al no verse mejoría y tras la aparición de nuevas placas en el tronco, las lesiones sugerían un cuadro lupus subagudo-*like*. Ya que el inicio del cuadro coincidía con el comienzo de la toma del diltiazem, se sospecha de éste como desencadenante y se retira, sustituyéndolo por carvedilol 6,25mg/12h. Una semana después se pauta Dacortin® en dosis descendente y posteriormente se añade Resochin® 250mg

(cloroquina)/día, que más tarde se aumenta a 250mg/12h. En la analítica del 04/11/2013 destacan anticuerpos ANA y anti SS-B (La) positivos y anti SS-A (Ro) muy elevados, con anti-DNA negativo. Tras dos meses de tratamiento se retira el Resochin® por diarrea y falta de eficacia, y se pauta Dacortin® 30mg/día y Dolquine® (hidroxicloroquina) 200mg/día la primera semana, continuando después con 200mg/12h. El 15/02/2014 se suspende el Dolquine® y, por recrudescimiento de las lesiones cutáneas, se inicia tratamiento con Imurel® (azatioprina) 50mg/día; también se retiran los antihistamínicos e IECA por si pudieran contribuir al lupus cutáneo. Por el momento, las lesiones cutáneas en tronco y cara han mejorado y continúan igual en extremidades inferiores, con mucha descamación. En la analítica del 11/02/2014, donde se volvieron a solicitar marcadores de inmunidad, los anticuerpos anti-DNA siguen resultando negativos y los ANA positivos. Siguen pendientes de resultado los anti SS-A (Ro) y los anti SS-B (La).

Comentario: El Lupus Eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune que se manifiesta clínicamente con diferentes grados de gravedad, limitándose a manifestaciones dermatológicas, denominándose Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC), o con manifestaciones sistémicas, Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Además, el Lupus Eritematoso Cutáneo se clasifica en varios subtipos morfológicos: agudo, subagudo (LECSA), crónico e intermitente [1].

La predisposición a desarrollar LE viene determinada por variaciones genéticas en múltiples *loci*, y diversos factores ambientales, como la radiación ultravioleta y sustancias químicas (fármacos o pesticidas), actúan como desencadenantes del inicio de las manifestaciones clínicas. Aunque deben ser reconocidos como síndromes distintos, tanto el LES como el LEC pueden presentarse inducidos por fármacos [1].

Tabla 1.- Comparación de Lupus Eritematoso Sistémico y Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo inducidos por fármacos [2]

	LES	LECSA
Lesiones dermatológicas	Raros	Eritema anular, lesiones papuloescamosas
Síntomas sistémicos	Fiebre, pérdida de peso, artralgia, poliartritis, pericarditis, pleuritis	Raros
Serositis	Común	Ocasional
Serología	Anticuerpos anti-DNA	Anticuerpos Anti SS-A (Ro) , rara vez anticuerpos anti-DNA
Fármacos comúnmente asociados	Procainamida, hidralazina, anti-TNF, isoniazida, minociclina, ticlopidina	Hidroclorotiazida, antagonistas del calcio, terbinafina, IECA, anti-TNF

El Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA) representa el 9% de todos los casos de LE. Se manifiesta como placas eritematoescamosas-psoriasiformes o con lesiones anulares o policíclicas eritematopapulosas, no induradas, recurrentes y superficiales en áreas de piel expuestas a la luz solar [3]. Se caracteriza por fotosensibilidad y la presencia de un marcador serológico, los anticuerpos anti-SS-A (Ro). Estos suelen estar presentes en el 80% de los casos y en la mayoría de los pacientes permanecen positivos después de la resolución de las

lesiones. Los anticuerpos anti-SS-B (La) también se consideran marcadores serológicos del LECSA [4]. Las lesiones desaparecen en semanas o meses y se resuelven sin cicatriz ni atrofia, aunque pueden dejar leucodermia y telangiectasias a veces persistentes [3,5].

En general, el pronóstico de los pacientes con LECSA es bueno, sólo del 10 al 15% presenta nefritis, enfermedad del sistema nervioso central o vasculitis sistémica [3].

No se han encontrado diferencias significativas en las clínica, histopatología, inmunopatología ni en los resultados de laboratorio entre el LECSA inducido por fármacos y el idiopático [6].

A pesar de que el riesgo de desarrollar LECSA por fármacos es extremadamente bajo, entre los desencadenantes se encuentran: tiazidas, IECA, bloqueadores de canales de calcio, antifúngicos (especialmente la terbinafina) [2], inhibidores de la bomba de protones [5,7], estatinas [5], antagonistas TNF- α , inmunosupresores y quimioterápicos [2].

El intervalo de tiempo entre la exposición y la aparición del LECSA es muy variable (3 días-11 años), con una media de 27,9 semanas. La mayoría de casos se resuelven tras la retirada del fármaco, (1-32 semanas) con una media de 7,3 semanas [4]. Otros requieren tratamiento sintomático, esteroides (tópicos y orales), antipalúdicos

(hidroxicloroquina y cloroquina) [5], inmunosupresores (tacrolimus, azatioprina, micofenolato) y combinaciones de estos [4]; siendo retirados al verse suprimida la actividad de la enfermedad [5]. Finalmente, hay casos en los que la enfermedad persiste a pesar de la retirada del fármaco, por lo que habría que considerar si el comienzo del cuadro fue coincidencia [2].

En nuestro caso, tanto las lesiones cutáneas como la serología y la histopatología hacían sospechar un LECSA. Tras la retirada del principal fármaco sospechoso y varios tratamientos el cuadro sigue sin resolverse totalmente, pendiente de la evolución de las lesiones cutáneas.

Finalmente, señalar la conveniencia de notificar a la Unidad de Farmacovigilancia los casos de Lupus eritematoso inducido por fármacos que pudieran conocer los lectores.

1. Oke V, Wahren-Herlenius M. Cutaneous lupus erythematosus: clinical aspects and molecular pathogenesis. *J Intern Med.* 2013;273(6):544-54. doi: 10.1111/joim.12057.
2. Callen JP. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(9):1107-11. doi: 10.1177/0961203310370349.
3. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso 2006 Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso. <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/viewFile/264/119>
4. Lowe G, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):465-

72. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10110.x.

5. Obermoser G1, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus.* 2010;19(9):1050-70. doi: 10.1177/0961203310370048.
6. Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(1):65-70. doi: 10.1007/s00403-008-0890-x.
7. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):342-51. doi: 10.1111/bjd.12699.

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.net 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.net/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.net



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, s/n.
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia