

# BOLETIN

Número veinticinco. Noviembre 2007. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1 EDITORIAL

- LA NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ES RESPONSABILIDAD DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

### 2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- KETOROLACO E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA. PRESCRIPCIÓN EN HOSPITALES
- CONTRASTES DE GADOLINIO Y FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## LA NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ES RESPONSABILIDAD DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

La Asociación Médica Británica (AMB), en su última guía para los profesionales de la salud relativa a Comunicación de reacciones adversas a medicamentos (RAM)<sup>1</sup>, señalaba que "es un importante mecanismo para la vigilancia postcomercialización de los medicamentos y vital para mantener su seguridad". Sólo los profesionales sanitarios, que prescriben, dispensan o administran los medicamentos, pueden vigilar su seguridad y en este papel son insustituibles.

Vigilar la seguridad postcomercialización es necesaria, entre otras razones, porque:

1. En el momento de la comercialización NO se conoce la seguridad de los medicamentos. Las medidas tomadas sobre algunos medicamentos, llegados al mercado en los últimos años a través de procedimientos rápidos de aprobación, como el Viox® (véase Boletín nº 20), que se retiró del mercado o la rosiglitazona (Avandia®), sobre la que se han implantado recientes restricciones de uso<sup>2</sup>, sirven como ejemplo de lo antedicho.

2. Entre medicamentos de un mismo grupo terapéutico, para los que se asume un efecto de clase en cuanto a su eficacia, puede haber importantes diferencias de seguridad (son moléculas con estructuras diferentes), que sólo pueden ser conocidas si se comunican. Hay multitud de ejemplos, cerivastatina (Lipobay®), ebrotidina (Ebrocit®), droxicam (Ombolan®), prometían en el momento de su comercialización similar o mejor eficacia que otras estatinas, otros antihistamínicos H2, u otros AINE, en cada caso. Sin embargo, la comunicación de RAM por parte de los profesionales españoles llevó a su retirada.
3. Hay reacciones adversas que por su período de latencia prolongado, o porque afectan a subgrupos de pacientes o condiciones de uso diferentes a las estudiadas, no pueden ser identificadas en la fase

<sup>1</sup> BMA (2006) Reporting adverse drug reactions – A guide for health care professionals. London: BMA.

<sup>2</sup> Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 24 de mayo de 2007. Riesgo cardíaco asociado a rosiglitazona: comunicación de la AEMPS sobre datos recientemente publicados. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosigitazona-mayo07.htm>

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

Adalimumab (Humira®)  
Atomoxetina (Strattera®)  
Bupropion (Elontril®)  
Darunavir (Prezista®)  
Escitalopram (Esertia®, Cipralex®)  
Entecavir (Baraclude®)

Ivabradina (Procoralan®, Corlantor®)  
Omalizumab (Xolair®)  
Pioglitazona (Actos®)  
Rotigotina (Neupro®)  
Vareniclina (Champix®)

precomercialización.

4. Las Agencias reguladoras de medicamentos debieran estar al servicio de la salud pública, no en vano son organismos públicos, si bien por imperativos del mercado van, en muchos casos, al ritmo que éste impone. Sólo los profesionales sanitarios, en

#### Razones alegadas para no notificar

- creencia en que la RAM es bien conocida
- que es trivial
- no es seguro que esté causada por un medicamento
- no se dispone de tiempo
- comunicar es demasiado burocrático
- no se conoce cómo hacerlo
- se asume que otro profesional lo hará
- se piensa que no es necesario hacerlo (modificado de la referencia<sup>3</sup>)

Cuando un profesional sanitario, **SOSPECHA** que el cuadro clínico está relacionado con la exposición a un medicamento, debe notificarlo siempre a la Unidad de Farmacovigilancia

defensa de los ciudadanos, pueden modificar dichos ritmos. Debiera recordarse que los medicamentos nuevos, pocas veces son mejores y desde luego son, hasta que el tiempo completa la información, más inseguros que los medicamentos antiguos.

La tasa de notificación de RAM es baja, incluso en los países como el Reino Unido que están a la cabeza de Europa. Cuando se han analizado las causas de la infranotificación, en diversos estudios y países, las razones coinciden (Véase recuadro). Los argumentos en contra de estas apreciaciones son muy diversos y alargarían este editorial, y el mensaje fundamental que se quiere transmitir.

**Para notificar sólo hace falta una actitud responsable, yo he prescrito, dispensado o administrado un medicamento, en cada caso, y por tanto soy responsable de sus efectos, también de los no deseados.** A la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca le corresponde facilitar la notificación por cualquier vía (la comunicación telefónica, el e-mail son perfectamente válidos).

<sup>3</sup> Elland I, Belton K, van Grootheet et al. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 1999;48: 623-7.

#### ¿Qué se debe notificar?

- TODAS las **sospechas** de RAM asociadas a cualquier tipo de medicamento (prescripción o publicitarios), incluyendo vacunas, radiofármacos, plantas medicinales, fórmulas magistrales y homeopáticos.
- Se considera prioritaria la notificación de:
  - **Todas las notificaciones de RAM GRAVES de cualquier fármaco.**
  - **Todas las notificaciones de RAM INESPERADAS** (no descritas en la ficha técnica).
  - **Todas las notificaciones por medicamentos de reciente comercialización (< 5 años).**

## NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

### KETOROLACO E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA. PRESCRIPCIÓN EN HOSPITALES

Recientemente, la Unidad de Farmacovigilancia ha recibido desde un hospital de la Comunidad Autónoma, dos casos graves de fracaso renal agudo asociados a ketorolaco, prescrito en el Servicio de Urgencias. En el primer caso el paciente tenía 79 años y antecedentes de insuficiencia renal crónica, diabetes, ictus e hipertensión arterial. Se prescribió indometacina 150mg/día oral (2 días) y ketorolaco 30mg/8h iv (1 día) por ataque de gota. El segundo caso se trataba de un paciente de 79 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica avanzada y ulcus, al que se prescribió ketorolaco (90 mg/día iv durante 2 días) por dolor en un hombro. El primero de los pacientes se recuperó tras ingreso hospitalario

durante 5 días, el segundo recuperó función renal hasta situación previa al ingreso. En ambos casos el ketorolaco se suspendió a su ingreso en planta, por la ausencia de indicación de prescripción y comorbilidad de los pacientes.

Teniendo en cuenta la gravedad de la reacción adversa y las condiciones de uso del ketorolaco, en estos dos pacientes, parece oportuno realizar algunos comentarios.

La seguridad del ketorolaco ya fue revisada en los años noventa<sup>1</sup>, su principal problema fue que tratándose de un AINE, fue promovido por la Industria

<sup>1</sup> Anónimo. Butll Groc 1994; 7:11-3

Farmacéutica fundamentalmente como analgésico, produciéndose buen número de casos de hemorragia y otros efectos gastrointestinales. Todo ello llevó al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (entonces Comisión Nacional de Farmacovigilancia), a proponer diversas medidas para minimizar los riesgos gastrointestinales de ketorolaco, en cuanto a restricciones en indicaciones, dosis y duración del tratamiento. Posteriormente, varios estudios epidemiológicos<sup>2,3</sup>, realizados en España y fuera de ella<sup>4</sup> confirmaron que el riesgo de desarrollar complicaciones graves de úlcera péptica (en particular, hemorragia digestiva alta) es mayor con el uso de ketorolaco que con otros AINE y que el incremento de riesgo puede ser especialmente importante cuando se utiliza fuera de las condiciones de uso autorizadas.

En el año 2005 el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) inició una reevaluación del balance beneficio/riesgo de ketorolaco, en el contexto de la revisión global por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de la seguridad de todos los AINE. En el caso particular del ketorolaco esta reevaluación llevó a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, en coordinación con la EMA a emitir una nota

informativa<sup>5</sup> (febrero 2007) en que recomendaba seguir las siguientes líneas de actuación:

- El uso de ketorolaco debe restringirse estrictamente a sus *indicaciones autorizadas*: tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado o severo y tratamiento del dolor causado por cólico nefrítico (sólo formas parenterales).
- El tratamiento con ketorolaco sólo puede hacerse en el medio hospitalario (Uso Hospitalario).
- *Dosis máxima diaria autorizada*: 90 mg para adultos (60 mg en ancianos)
- *Duración de tratamiento máxima autorizada*: 2 días para formas parenterales y hasta 7 días para formas orales o tratamientos combinados.

<sup>2</sup> Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27: 411-20.

<sup>3</sup> Lanas A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-8

<sup>4</sup> García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33-9

<sup>5</sup> Nota informativa de la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. 7 de febrero de 2007 Ketorolaco: Cambio a medicamento de uso hospitalario. [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007-02\\_NI\\_ketorolaco-web.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007-02_NI_ketorolaco-web.htm)

## CONTRASTES DE GADOLINIO Y FIBROSIS SISTÉMICA NEFRÓGENICA

La Unidad de Farmacovigilancia ha tenido conocimiento de un caso de Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) asociada a Omniscan® (gadodiamida), que es el primer caso ocurrido en la Comunidad Autónoma y el segundo en el Estado. Se trata de una paciente de 27 años que sufre insuficiencia renal crónica desde los 7 años. La paciente ha sido sometida a trasplante renal en tres ocasiones. Actualmente, está en tratamiento de hemodiálisis y muestra un índice de filtración glomerular estimado de menos de 15ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

La primera resonancia magnética (RM) se le realizó en 2004 con Omniscan® (0,1 mmol/Kg). Algún tiempo después la paciente refirió prurito en los antebrazos con lesiones nodulares que mejoraron con tratamiento sintomático. Posteriormente se le realizaron otras RM en 2005 y 2006. En julio de 2007 se le diagnosticó de posible FSN secundaria a gadolinio.

**Comentario:** Los agentes de contraste que contienen gadolinio son ampliamente utilizados en la RM para mejorar su visibilidad. En enero de 2006, se empezó a postular la contribución de estos contrastes al desarrollo de la Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN), previamente denominada Dermopatía Fibrosante Nefrogénica. Inicialmente se identificaron 20 casos de FSN en Dinamarca y 5 en Austria; todos los pacientes presentaban insuficiencia renal y habían recibido el contraste Omniscan® (gadodiamida) antes de desarrollar la enfermedad.

Hasta la fecha no se conocen casos en pacientes con función renal normal.

La FSN se caracteriza por un aumento en la formación de tejido conectivo en la piel, por lo que ésta se engrosa, pudiendo llegar a producirse contracturas incapacitantes y disminución de la motilidad de articulaciones. Además, puede existir afectación sistémica de otros órganos como pulmones, hígado y corazón<sup>1</sup>. No hay un tratamiento efectivo para la FSN, la opción más adecuada es mejorar la función renal<sup>2</sup>.

El mecanismo por el que los contrastes a base de gadolinio pueden causar FSN no se conoce. Sin embargo, el hecho de que unos contrastes pueden favorecer más que otros la aparición de FSN, podría estar relacionado con sus diferentes propiedades fisicoquímicas, que pueden afectar a la cantidad de gadolinio libre disponible. El depósito de gadolinio libre en tejidos podría inducir fibrosis. El riesgo<sup>2</sup> de FSN se considera mayor para contrastes con estructura lineal no iónicos (Omniscan®, OptiMark® (no comercializado en Europa), los de menor riesgo son los que tienen una estructura cíclica iónica (Dotarem®) y entre los dos grupos se encuentran los de estructura lineal iónica (Magnevist®, Multihance®, Vasovist®, Primovist®) y los de estructura cíclica no iónica (Prohance®, Gadovist®).

<sup>1</sup> [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031802&ssTargetNodeId=1100](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031802&ssTargetNodeId=1100)

<sup>2</sup> Public Assessment Report: Increased risk of nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing MRI contrast agents. (diapponible en: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk))

## Recomendaciones de la AEMPS para los profesionales sanitarios<sup>3</sup>:

### Contrastes para RM con gadodiamida (Omniscan®):

- Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a un trasplante hepático.
- En neonatos y en niños de hasta un año de edad, solo debe administrarse tras una cuidadosa valoración, debido a la inmadurez de su función renal.

### Contrastes para RM a base de otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodiamida:

La administración de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>), solo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente.

Finalmente, si alguno de los lectores tiene conocimiento de algún caso en relación con el problema descrito, debe notificarlo a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

<sup>3</sup> Nota informativa de la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. 8 de febrero de 2007. Fibrosis sistémica nefrótica y contrastes de gadolinio para resonancia magnética. [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007\\_03\\_NI\\_GADOLINIO\\_Y\\_FSN.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007_03_NI_GADOLINIO_Y_FSN.htm)

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](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)

Está disponible la página web de la Unidad de Farmacovigilancia:

[http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/presentacion\\_farmaco/es\\_1233/indice\\_c.html](http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/presentacion_farmaco/es_1233/indice_c.html)

### ATENCION PRIMARIA

En OSABIDE está disponible la tarjeta amarilla. Para obtenerla se debe introducir el diagnóstico de RAM. Reacción adversa CIE: 995.2 y aparece un informe con formato de hoja amarilla que se puede rellenar, imprimir y enviar por correo.