

BOLETÍN

Número diecinueve. Junio 2004. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 EDITORIAL

- NOVEDADES EN FARMACOVIGILANCIA.
- RESULTADOS 2003.

2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- PURPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE LA VACUNA DE LA GRIPE.
- TRIMETAZIDINA Y PARKINSONISMO.

3 REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

NOVEDADES EN FARMACOVIGILANCIA

Con la distribución de este boletín de Farmacovigilancia nº 19 se retoma nuevamente la edición del mismo. Durante este período se han producido algunos cambios en la Farmacovigilancia que merecen señalarse, entre ellos la publicación del Decreto 239/2002, que regula el sistema de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco (BOPV nº 204, 25 de octubre 2002). Con este decreto la Comunidad Autónoma, que fue la primera del Estado en la concreción legislativa de la actividad de farmacovigilancia, estableció la organización, funciones y relaciones entre los diversos actores de la farmaco-

vigilancia en la Comunidad. En síntesis, a partir de la obligatoriedad de comunicar la aparición de reacciones adversas a la Unidad de Farmacovigilancia (que sustituyó al hasta entonces denominado Centro de Farmacovigilancia), los profesionales sanitarios y los titulares de autorización de medicamentos quedan constituidos como Red de alerta de Farmacovigilancia, bajo la supervisión de la Dirección de Farmacia del Departamento de Sanidad, la cual para su asesoramiento y apoyo se dota de un Comité Técnico de Farmacovigilancia.

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

Adalimumab (Humira®)
Anakinra (Kineret®)
Bosentan (Tracleers®)
Diacereina (Galaxdar®)
Fondaparinux (Arixtra®)
Insulina Glargina (Lantus®)
Levetiracetam (Keppra®)
Memantina (Ebixa®)

Parecoxib (Dynastat®)
Pimecrolimus (Elidel®)
Pioglitazona (Actos®)
Tadalafilo (Cialis®)
Valganciclovir (Valcyte®)
Vardenafilo (Levitra®)
Voriconazol (Vfend®)
Ziprasidona (Zeldox®)

Otra novedad destacada durante este período fue la publicación del Real Decreto 711/2002, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, y por otra parte, se legisla también sobre estudios post-autorización. El RD a la vez que unifica en una norma los diversos agentes de la farmacovigilancia (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, órganos competentes de las CCAA, Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, Comité Técnico del SEFV) recoge en buena parte sus aspectos de funcionamiento, en forma de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, lo que trae consigo un notorio respaldo de la actividad hasta ahora llevada a cabo. Una novedad introducida por el RD fue la asunción por parte de las Comunidades Autónomas de la función de recepción de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos recogidas por la Industria Farmacéutica. Quiere ello decir que en la actualidad cualquier comunicación de sospecha de reacción adversa a un medicamento, producida en el ámbito geográfico de la Comunidad Autónoma, desemboca primariamente en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV, independientemente de que se haya rellenado una tarjeta amarilla, se haya comunicado por vía telefónica, e-mail, fax, o se haya comentado con un delegado de visita médica de un laboratorio. En todos los casos la Unidad de Farmacovigilancia será la encargada de su codificación, evaluación y carga en la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Además, debe subrayarse que el Real Decreto, artículo 7, corrobora la obligación de los profesionales sanitarios de «notificar toda sospecha de reacción adversa

de la que tengan conocimiento durante su práctica habitual y enviarla a la Unidad de Farmacovigilancia de su Comunidad Autónoma». Esta obligación, introducida desde la aprobación de la Ley del medicamento en 1990, se clarifica mediante el RD, ya que éste adopta la definición de reacción adversa de la OMS: «cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas».

El Boletín de Farmacovigilancia no cambia en su estructura (editorial, notas sobre medicamentos, reacciones adversas que se deben notificar) y como novedad, siguiendo el modelo de otros boletines similares, incluirá una lista de fármacos de los que se encarece la notificación de sospechas de reacciones adversas.

Finalmente, en esta nueva etapa deseamos conseguir una regularidad en la edición del boletín, a la vez que animamos a los profesionales sanitarios no sólo a comunicar sospechas de reacciones adversas a medicamentos, sino también a que nos soliciten cuanta información precisen. Con este fin, la nueva tarjeta amarilla que acompaña a este boletín incluye el teléfono y dirección de correo electrónico de la Unidad. Así mismo, está disponible la página web de la Unidad de Farmacovigilancia <http://www.euskadi.net/sanidad/farmacovigilancia>, accesible también desde la web de Osakidetza.

RESULTADOS 2003

Durante el año 2003 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco 527 tarjetas amarillas, cuyo origen se desglosa en la tabla anexa. Además, se deben sumar las 64 notificaciones procedentes de la Industria farmacéutica, que utilizan un formulario diferente al

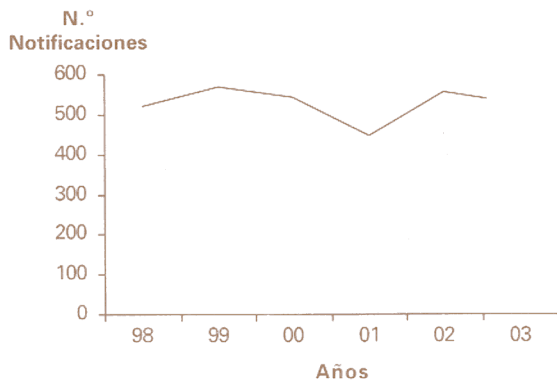
de las tarjetas amarillas, así como 42 casos recogidos mediante monitorización en el Hospital de Galdakao, ubicación de la Unidad, lo cual hace un total de 633 notificaciones evaluadas e introducidas en la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Tabla 1. Origen de las tarjetas amarillas recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia en 2002 y 2003.

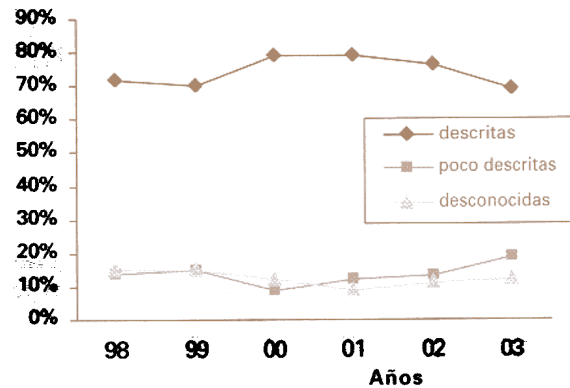
Profesión	Nº de notificaciones n (%)	
	2002	2003
Médicos de AP (34 de ellas Osabide)	309 (55,7)	279 (52,9)
Médicos Especialistas	102 (18,4)	107 (20,3)
Farmacéuticos de oficina de farmacia	72 (13,0)	94 (17,8)
Farmacéuticos hospitalarios	16 (2,8)	21 (4,0)
Enfermería	56 (10,1)	26 (5)
Total	555 (100)	527 (100)

Con el fin de analizar la evolución en el número de tarjetas amarillas, se ha representado en una gráfica los últimos 6 años. Como puede observarse en la gráfica anexa, el número ha sido superior a 500/año, excepto en 2001. En números absolutos (1982-2003)

la Comunidad Autónoma ocupa el cuarto lugar tras Cataluña, Valencia y Andalucía; y en n.º de notificaciones por millón de habitantes el tercero, superada sólo por Navarra y La Rioja.



Un aspecto importante en la evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos es el grado de conocimiento previo en la literatura de la asociación medicamento-efecto adverso. La existencia de un porcentaje alto de notificaciones sin descripción previa de la misma, puede ser un indicador de señales de alerta frente a nuevas reacciones, aún cuando lógicamente esta presunción ha de ser posteriormente corroborada. Como puede verse en la gráfica anexa,



aproximadamente el 30% de las tarjetas amarillas recibidas se refieren a sospecha de reacciones desconocidas o poco descritas. Un indicador también relevante a la hora de valorar el rendimiento del Programa de notificación es la gravedad de los efectos notificados. En este sentido, durante el año 2003 se han recibido 473 (74,7%) notificaciones de reacciones leves y 160 (25,3%) de reacciones graves (incluidas 8 mortales).

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

PURPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA DE LA GRIPE

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) también denominada púrpura anafilactoide, es una forma de vasculitis sistémica leucocitoclástica caracterizada por el depósito de complejos inmunes conteniendo la inmunoglobulina A (Ig A) en tejidos¹. Se caracteriza por la presencia de púrpura palpable (distribuida principalmente en las nalgas y los miembros inferiores), artralgiás, signos y síntomas gastrointestinales

y glomerulonefritis. Es una vasculitis de los vasos de pequeño calibre. Los datos de laboratorio generalmente muestran una leucocitosis ligera, una cifra normal de plaquetas y, en ocasiones, eosinofilia. Los factores del complemento en el suero son normales y aproximadamente en la mitad de los pacientes los niveles de IgA están elevados.

Descripción del caso

Se trata de un niño de 8 años de edad, asmático en tratamiento con Inaladuo (salmeterol + fluticasona). Acude al servicio de Urgencias de Pediatría (09-10-2003) refiriendo desde el día anterior dolores articulares con aparición en las últimas horas de manchas en las extremidades inferiores. En la exploración general destaca exantema petequial-purpúrico palpable en nalgas y piernas, alguna lesión aislada en tronco, tumefacción articular a nivel de tobillos y rodillas, con limitación funcional. En la anamnesis farmacológica refiere que el día 07-10-2003 ha sido vacunado con la vacuna de la gripe (Mutagrip®). Exploraciones complementarias: Labstix de orina normal, proteína C reactiva 3.0 mg/dl (0-5), plaquetas 255.000/mm³, leucocitos 15.800/mm³. El 28-11-2003

vuelve a presentar Combur-Test +(Hematías 4+; resto normal), y es remitido por el pediatra de nuevo a Urgencias de Hospital, donde se aprecia que las lesiones cutáneas han mejorado mucho, aunque no han desaparecido totalmente y se envía a consultas de nefrología. El 5-12-03 los electrolitos, urea y creatinina en suero son normales; la Ig G, 1655 mg/dl (600-1200), e Ig A, 282 mg/dl (55-207), estaban aumentadas y la Ig E total, 75 KU/l, normal; los anticuerpos antiestreptolisinas de 1200 UI/ml (0-200 UI/ml) y los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo negativos. El 18-12-03 Labstix ++++. En abril es visto nuevamente en la consulta de nefrología encontrándose totalmente recuperado.

Discusión

La PSH es el tipo más frecuente de vasculitis diagnosticada en niños y es vista con menor frecuencia en adultos. El supuesto mecanismo patogénico de esta púrpura es el depósito de complejos inmunes. Se sospecha que existen numerosos antígenos desencadenantes, tales como las infecciones de las vías respiratorias superiores, diversos fármacos, alimentos, picaduras de insectos e inmunizaciones. Los anticuer-

pos que más a menudo forman parte de los complejos inmunitarios pertenecen a la clase IgA, cuya presencia se ha demostrado también en las biopsias renales de estos pacientes. Es más frecuente en otoño y en invierno. Ha sido atribuida de modo poco convincente a faringitis causada por *Streptococcus pyogenes*, Hepatitis B, varicela, VIH, adenovirus, micoplasma, virus herpes simplex, *Helicobacter pylori*, *Toxocara*

canis, parvovirus humano B19, virus coxsackie, así como fármacos y factores ambientales¹.

En este niño la presencia de púrpura palpable, dolores articulares, hematuria y niveles de IgA elevados confirman la PSH. El comienzo de la enfermedad dos días después de recibir la vacuna de la gripe puede implicar a esta vacuna como un posible desencadenante. La asociación entre vacunación y el comienzo de vasculitis, incluida la PSH, ha sido descrita anteriormente, hay casos publicados después de la administración de determinadas vacunas: vacuna de la gripe², vacuna del sarampión³, de la meningitis C⁴ y de la hepatitis B⁵. También hay un caso de un paciente con PSH que desarrolló progresión de su enfermedad renal (la

creatinina aumentó de 2.4 a 6.7 mg/dl) después de la administración de la vacuna de la gripe⁶.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay 4 notificaciones de PSH y vacunas: triple vírica (1), vacuna de la meningitis del grupo A y C (2) y vacuna de la meningitis del grupo C (1).

A pesar de que la relación entre la vacunación de la gripe y el desarrollo de PSH puede ser casual, la existencia de casos descritos de asociación temporal entre la vacuna y la vasculitis, sin otros factores históricos o etiológicos posibles, sitúa como sospechosa a la vacuna antigripal.

1. Lambert EM, Liebling A, Glusac E, Antaya RJ. Henoch-Schönlein purpura following a meningococcal vaccine. *Pediatrics* 2003;112:491-4.

2. Patel U, Bradley JR, Hamilton DV. Henoch-Schönlein purpura after influenza vaccination. *Br Med J Clin Res Ed* 1988; 296:1800.

3. Mastroiacovo P. Measles vaccination and Schönlein-Henoch purpura. *Minerva Pediatr* 1976; 28:1591.

4. Courtney PA, Patterson W, Lee RJE. Henoch-Schönlein purpura following meningitis C vaccination. *Rheumatology* 2001; 40:345-346.

5. Chave T, Neal C, Camp R. Henoch-Schönlein purpura following hepatitis B vaccination. *J Dermatolog Treat* 2003;14:179-81.

6. Damjanov J, Amato JA. Progression of renal disease in Henoch-Schönlein purpura after influenza vaccination. *JAMA* 1979; 242:2555-6

PARKINSONISMO POR TRIMETAZIDINA

Recientemente, la Unidad de Farmacovigilancia ha recibido, desde la consulta de neurología de un Hospital de la Comunidad, una serie de 8 casos de pacientes diagnosticados de parkinsonismo, que se

interpretó como secundario a trimetazidina. La descripción de las características de los pacientes se encuentra en la tabla anexa.

Tabla. Descripción de las características de los casos de parkinsonismo asociado a trimetazidina.

Nº	Sexo/Edad	Reacción	Inicio RA	Latencia	Medicamentos	Dosis	Indicación
1	M/72	Parkinsonismo	03/1998	1 año	Trimetazidina, ticlopidina, nisoldipino, ranitidina, levodopa/carbidopa	60 mg/día	S. Meniere
2	F/76	Parkinsonismo de predominio rígido-acinético	08/2001	10 meses	Trimetazidina, clorazepato, betahistina, amlodipino, ranitidina, lisinopril/HCTZ	60 mg/día	Hipoacusia
3	F/74	Leves signos parkinsonianos	01/1999	1 año	Trimetazidina, clorazepato, verapamilo, hidroclorotiazida	60 mg/día	
4	M/77	Parkinsonismo*	06/1998	6 meses	Trimetazidina, mianserina, amlodipino, acenocumarol, alprazolam	60 mg/día	Antecedentes de ictus
5	F/90	Parkinsonismo	02/2001	6 meses	Trimetazidina, tiroxina, amilorida/HCTZ, Nico Hepatocyn, propranolol, lorazepam	60 mg/día	
6	F/94	Parkinsonismo	07/2003	10 años	Trimetazidina, digoxina, ticlopidina, vitaminas complejo B, latanoprost, bromazepam	60 mg/día	Isquemia cerebral transitoria
7	F/76	Parkinsonismo	11/1996	10 meses	Trimetazidina, lorazepam	60 mg/día	Vértigo posicional benigno
8	F/79	Parkinsonismo	01/2003	1 año	Trimetazidina	60 mg/día	-

* Antecedentes de parkinsonismo por sulpirida.

La trimetazidina o trimetazina es un derivado piperazínico (1-[2,3,4-trimetoóxibenzil]-piperazina) con indicaciones aprobadas en cardiología (angina de esfuerzo), en ORL (alteraciones cocleo-vestibulares de origen isquémico -acúfenos, vértigos-, hipoacusias de percepción) y en oftalmología (patología coriorretiniana de origen isquémico)¹. Comercializado en España desde 1986, está disponible también en diversos países europeos y asiáticos.

Los efectos adversos conocidos para la trimetazidina son escasos, principalmente se han descrito altera-

ciones gastrointestinales (náuseas, dolor epigástrico, estreñimiento y anorexia). Otros efectos adversos incluyen cefaleas y calambres musculares². En un estudio en 149 pacientes con angina de pecho en el que se comparó la trimetazidina (40 mg/8h) con propranolol durante 3 meses, se registraron 29,6% de efectos adversos en el grupo de la trimetazidina comparado con 38,5% en el grupo del propranolol. Los más frecuentes en el grupo de la trimetazidina fueron: fatiga (7%), mareo (7%), calambres musculares (7%) y malestar inducido por el esfuerzo (5,6%)³.

Discusión

Se trata de la primera vez que se describe el parkinsonismo como efecto adverso a la trimetazidina. La desaparición de los síntomas tras su supresión y la secuencia temporal entre la toma del medicamento y la aparición del efecto adverso aumenta la fuerza de asociación entre el fármaco y el efecto adverso. Todos los pacientes son de edad avanzada, más propensos a sufrir efectos secundarios neurológicos, y tienen en común que presentaron un parkinsonismo durante la toma de trimetazidina que desapareció tras su supresión. En dos pacientes existe la toma concomitante de clorazepato y verapamilo, fármacos que se han descrito también capaces de inducir este efecto secundario. Además, un paciente había presentado parkinsonismo por sulpirida 3 años antes. Los otros pacientes no tenían antecedentes que los hiciera más propensos, ni ninguno de ellos ha tenido en el seguimiento posterior un parkinsonismo de cualquier otro origen.

En cuanto al mecanismo de producción, los antipsicóticos tales como haloperidol, así como la flunarizina y cinnarizina pueden producir parkinsonismo en algunos pacientes. La inducción de Parkinsonismo por estos fármacos es causada primariamente por un bloqueo de los receptores D1 y D2. En el caso de flunarizina y cinnarizina (antagonistas del calcio) está ampliamente documentado que pueden producir parkinsonismo, sus estructuras químicas, las cuales están relacionadas con los neurolepticos pueden explicar este efecto adverso. Los factores de riesgo

que incrementan el riesgo de trastornos extrapiramidales en pacientes en tratamiento con estos fármacos incluyen la edad, la presencia de temblor e historia familiar de temblor y/o enfermedad de Parkinson. El comienzo y tipo de presentación es impredecible y una vez retirada la medicación los síntomas desaparecen a los pocos días o meses. La trimetazidina posee un anillo piperazínico como estos compuestos antidopaminérgicos (flunarizina, cinnarizina, tetilperazina), lo cual puede explicar este trastorno extrapiramidal, si bien, la actividad antidopaminérgica de la trimetazidina no era conocida, y no se han descrito hasta el momento efectos secundarios tales como acatisia o hiperprolactinemia que lo sugieran. Parece ser que el fármaco tiene menos potencia antidopaminérgica que la cinnarizina, y muchos de estos enfermos tienen un parkinsonismo leve que desaparece pronto tras la supresión, lo que puede hacer que pase desapercibido para los médicos. Las características del parkinsonismo inducido por trimetazidina son bastantes similares a las de otros parkinsonismos por fármacos, pero con mayor tendencia a aumentar la inestabilidad postural. Por el contrario induce menos depresión y menor número de movimientos disquinéticos buco-linguales (no observada en ninguno de estos casos), mientras que ocurría en un 7% de los parkinsonismos por cinnarizina⁴.

Si tiene conocimiento de algún caso de Parkinsonismo en un paciente tratado con trimetazidina, es importante que lo notifique.

1. Ficha técnica de Trimetazidina Davur®. Accesible en: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>

2. Marzilli M & Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double blind, controlled trials. *Coronary Artery Disease* 2003; 14:171-9.

3. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. McClellan KJ, Plosker GL. *Drugs* 1999; 58:143-57.

4. Marti-Masso JF, Poza JJ. Cinnarizine-induced parkinsonism: ten years later. *Mov Disord* 1998; 13:614-6

REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

- Todas las reacciones a medicamentos introducidos recientemente en el mercado (hace menos de 5 años), especialmente los de la lista de la portada.
- Para todos los medicamentos:
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, y hospitalización o prolongación de ésta.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en la ficha técnica del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

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

E-mail: gafarmcv@hgda.osakidetza.net

gfarmaco@hgda.osakidetza.net

Está disponible la página web de la Unidad de Farmacovigilancia:
<http://www.euskadi.net/sanidad/farmacovigilancia>.

También accesible desde <http://www.osakidetza.net/cas/sitios.htm> pinchando sobre Unidad de Farmacovigilancia.



GALDAKAKO OSPITALEA
HOSPITAL DE GALDAKAO

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

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
OSASUN SAILBURUORDETZA
FARMAZIAKO ZUZENDARITZA



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
VICECONSEJERIA DE SANIDAD
DIRECCION DE FARMACIA