

BOLETIN

Número veintiuno. Mayo 2005. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 EDITORIAL

- AUTORIZACION, FINANCIACION, PRESCRIPCION DE MEDICAMENTOS Y SEGURIDAD
- RESULTADOS 2004

2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- DERMATITIS ATOPICA
- REACCIONES TARDIAS A LA VACUNA BCG
- INTERACCION ENTRE REPAGLINIDA Y GEMFIBROZILO: USO CONTRAINDICADO

3 REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

AUTORIZACION, FINANCIACION, PRESCRIPCION DE MEDICAMENTOS Y SEGURIDAD

Los medicamentos para ser autorizados por las agencias reguladoras necesitan la demostración de su eficacia en una indicación terapéutica. Este requisito, que parece obvio, sin embargo, se introdujo por primera vez en 1962 en los EEUU y posteriormente en todo el mundo. En España el organismo regulador es la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS (organismo autónomo dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo) y para determinados productos la Agencia Europea del Medicamento, EMEA. El término eficacia tiene un significado ambiguo en castellano, "capacidad de lograr un efecto", y en el caso de los medicamentos puede erróneamente interpretarse como similar a activo, es decir que posee una acción farmacológica de utilidad terapéutica. Por supuesto que para ser eficaz un fármaco debe ser activo, sin embargo, en la "jerga" reguladora (la que interesa a estos efectos), eficacia de un medicamento significa que el resultado de su administración en condiciones experimentales (ensayo clínico) tiene un efecto medio superior al placebo o, en aquellos casos en que éticamente esto no sea aceptable, **no inferior** a un medicamento comparador elegido arbitrariamente por la industria farmacéutica promotora. Por tanto,

cuando se comercializa un medicamento nuevo éste **nunca** ha demostrado previamente ser mejor que las terapias establecidas como efectivas hasta entonces. Además, conviene recordar que las condiciones de la práctica habitual, y por tanto el resultado de la administración de un medicamento a un paciente concreto (efectividad), están muy alejadas de las condiciones experimentales. Es decir, un medicamento puede perfectamente ser activo farmacológicamente, haber demostrado su eficacia experimental promedio en una determinada enfermedad y resultar inefectivo en un paciente.

Por otra parte, el proceso de autorización está separado de la financiación. En la Unión Europea, en la que los países disponen de una sanidad pública, los pacientes no pagan directamente el coste de los medicamentos sino que el Estado los financia con los impuestos. En España, para que un medicamento sea financiado por el Sistema Nacional de Salud (SNS), la Dirección de Farmacia (no la AEMPS) ha de tenerlo incluido en la lista de medicamentos financiados. Hasta ahora la inclusión es prácticamente automática a la autorización. Además, en España el precio está

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

Adalimumab (Humira®)
Aripiprazol (Abilify®)
Bortezomib (Velcade®)
Diacereina (Galaxdar®)
Ezetimiba (Ezetrol®)
Fondaparinux (Arixtra®)
Insulina Glargina (Lantus®)
Levetiracetam (Keppra®)
Memantina (Ebixa®)

Norelgestromina (Evra®)
Pimecrolimus (Elidel®)
Pioglitazona (Actos®)
Tacrolimus (Protopic®)
Teriparatida (Forsteo®)
Valganciclovir (Valcyte®)
Vardenafilo (Levitra®)
Voriconazol (Vfend®)
Ziprasidona (Zeldox®)

intervenido, es decir fijado también por la Dirección de Farmacia. Actualmente está en fase de debate un nuevo sistema de fijación de precios dentro del Plan Estratégico de Política Farmacéutica del Ministerio¹.

En un paso posterior el Estado (central o a través de las CCAA) agobiado por la carga económica que supone el crecimiento de la factura de medicamentos, que en los últimos años supera el 10% de incremento anual, presiona a los médicos sobre el coste de su prescripción.

Con todo lo anterior, se produce la contradicción de que muchos medicamentos cuya aportación terapéutica es escasa (los Comités Evaluadores de Nuevos Medicamentos de las CCAA así los han clasificado) y cuyo precio es elevado, en parte porque son nuevos, son, a pesar de ello, financiados por el SNS y a la vez el propio sistema, de alguna manera presiona y espera que los médicos del SNS restrinjan su uso. Esto crea una comprensible perplejidad en el médico de a pie, del sistema público, que duda de la coherencia de sus políticos y se pregunta si no sería más fácil, que los medicamentos que no suponen ninguna ventaja terapéutica, no se financiaran inicialmente, con lo que además del ahorro consiguiente se facilitaría el uso de las alternativas terapéuticas más efectivas. Claro que, saldría perdiendo la Industria Farmacéutica, y eso explica la renuencia en adoptar tales decisiones.

RESULTADOS 2004

Durante el año 2004 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco 487 tarjetas amarillas, cuyo origen se desglosa en la tabla anexa. Además, se deben sumar las 54 notificaciones procedentes de la Industria farmacéutica, que utilizan un

formulario diferente al de las tarjetas amarillas, así como 26 casos recogidos mediante monitorización en el Hospital de Galdakao, ubicación de la Unidad, lo cual hace un total de 567 notificaciones evaluadas e introducidas en la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia.

1. Anónimo. Sanidad prepara un sistema de precios de referencia "sencillo y objetivo" que afecte a todos los medicamentos "en fase de madurez en el mercado". El Médico Interactivo, Dario Electrónico de la Sanidad, 30 de marzo 2005. Accesible en : http://www.elmedicointeractivo.com/noticias_ext.php?idreg=8242

2. Angell M. Excess in the pharmaceutical industry. CMAJ 2004;171:1451-3

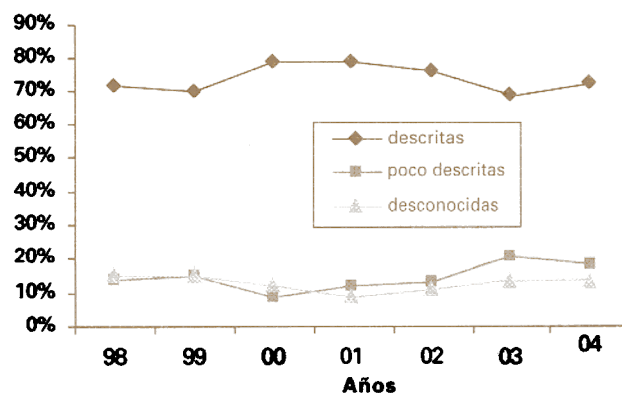
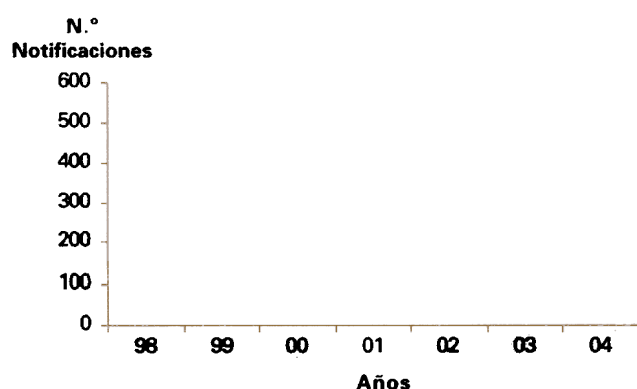
formulario diferente al de las tarjetas amarillas, así como 26 casos recogidos mediante monitorización en el Hospital de Galdakao, ubicación de la Unidad, lo cual hace un total de 567 notificaciones evaluadas e introducidas en la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Tabla 1. Origen de las tarjetas amarillas recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia en 2002, 2003 y 2004

Profesión	Nº de notificaciones n (%)		
	2002	2003	2004
Médicos de AP (59 de ellas Osabide)	309 (55,7)	279 (52,9)	215 (44,2)
Médicos Especialistas	102 (18,4)	107 (20,3)	114 (23,4)
Farmacéuticos de oficina de farmacia	72 (13,0)	94 (17,8)	83 (17)
Farmacéuticos hospitalarios	16 (2,8)	21 (4,0)	40 (8,2)
ATS - DUE	56 (10,1)	26 (5)	35 (7,2)
Total	555 (100)	527 (100)	487 (100)

Con el fin de analizar la evolución en el número de tarjetas amarillas, se ha representado en una gráfica los últimos 7 años. Como puede observarse, el número ha sido superior a 500/año, excepto en 2001 y 2004. Para interpretar esta

cifra puede ser útil referirla a tasa de notificación por millón de habitantes, que en el año 2004 fue de 270×10^6 habitantes, ocupando la Comunidad Autónoma el tercer lugar, superada sólo por Galicia y La Rioja.



Los objetivos fundamentales del programa de Farmacovigilancia son la detección de efectos adversos **graves y/o desconocidos**. El Plan Estratégico de Osakidetza 2003-2007 contempla, con una situación basal de partida de 8 notificaciones graves por 1000 médicos/año, alcanzar o superar la cifra de 30. Al final del año 2004, en la Asistencia Primaria, todas las Comarcas comunican sospechas de efectos adversos, la media de este indicador es de 22,8 notificaciones por 1000 médicos, que no está lejos de la cifra prevista para el final del Plan, si bien, algunas Comarcas tienen que mejorar. La situación en la Asistencia Especializada es bastante peor. De entrada, del total de hospitales, 14, sólo han notificado 8. El Hospital de Galdakao alcanza, ya en este primer año del Plan, el valor del indicador

habiendo comunicado 36,8 notificaciones graves por mil médicos. Está cerca de alcanzar el valor, 25 notificaciones, el Hospital de Basurto, cuya gerencia se ha implicado al respecto. Tampoco es mala la cifra de los Hospitales de Txagorritxu y San Eloy, 19 y 18 respectivamente. Los demás hospitales necesitan actuaciones al respecto. En cuanto a la situación en la Asistencia Psiquiátrica, esta es asimilable a la de los hospitales, sólo notifican 2 de las 6 organizaciones de servicios.

En cuanto a la comunicación de efectos desconocidos o poco conocidos, como puede verse en la gráfica anexa, aproximadamente el 30% de las tarjetas amarillas recibidas se refieren a este tipo de notificaciones.

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

Dermatitis Atópica

La dermatitis atópica es una patología inflamatoria crónica de la piel caracterizada por prurito intenso, lesiones típicas de dermatitis eccematosa, xerosis, antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis alérgica, alergias alimentarias o eccema), y evolución marcada por exacerbaciones y remisiones. Por lo general, los primeros síntomas se suelen presentar en la infancia; el 50% de los casos se diagnostican en el primer año de vida. Se trata de una enfermedad prolongada, en casi una tercera parte de los enfermos persiste en la edad adulta. La calidad de vida de los enfermos se ve considerablemente afectada, su efecto negativo es mayor que el de la psoriasis y equivalente al de otras patologías graves como la diabetes de inicio temprano¹.

En los países desarrollados se estima que entre el 10% al 15% de los niños menores de 5 años padece la enfermedad. Alrededor del 60% de los pacientes pediátricos presentará remisión de la patología, mientras que el resto tendrá dermatitis atópica crónica recidivante¹. Se ha sugerido que los niños que presentan la enfermedad durante el primer año de vida tienen mejor pronóstico; no obstante, cuanto más grave y más temprana es la aparición, más alta es la posibilidad de persistencia en la vida adulta.

Ante la imposibilidad de curación, el tratamiento actual está destinado a reducir los signos y síntomas, evitar o atenuar las recurrencias y modificar la historia natural de la enfermedad. Es fundamental la identificación de los factores desencadenantes, entre los que destacan, irritantes (uso de ropas inapropiadas), microorganismos (especialmente *Staphylococcus aureus*), situaciones de estrés y factores alérgicos. Los pacientes con dermatitis atópica suelen presentar aumento de la Ig E en suero y sensibilización frente a alérgenos ambientales, inclusive alimentos.

Opciones terapéuticas: Tradicionalmente, el tratamiento de la dermatitis atópica incluye el uso frecuente de emolientes y el uso intermitente de corticoides tópicos para el control de las exacerbaciones agudas. La función de barrera de la piel está muy comprometida en estos pacientes, por lo que es esencial mantener un buen nivel de humectación.

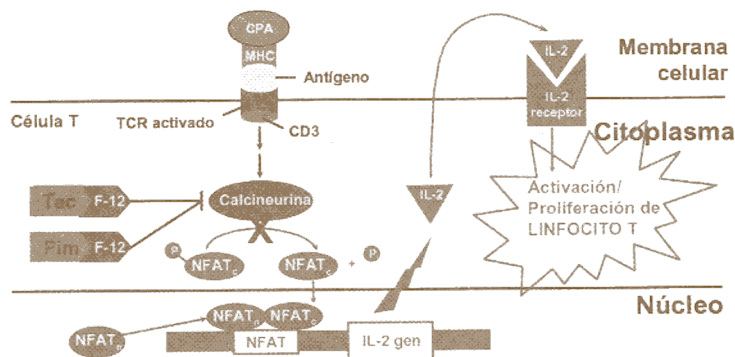
Los emolientes mantienen la piel hidratada y pueden reducir el prurito; deben aplicarse regularmente al menos dos veces al día, aun en ausencia de síntomas.

La aplicación de corticoides tópicos de potencia baja o media constituye la terapia estándar, deben ser usados solamente en las exacerbaciones agudas de modo intermitente y durante cortos periodos. Sin embargo, en los casos de dermatitis atópica más grave el uso mantenido de los corticoides puede tener efectos adversos sistémicos (supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, retraso en el crecimiento, mayor riesgo de cataratas y Síndrome de Cushing) y alteraciones cutáneas (atrofia cutánea, telangiectasia, hipopigmentación, acné esteroideo, mayor crecimiento del vello). Esta toxicidad limita el uso de corticoides, especialmente en niños y determinadas zonas de la piel como cara, cuello y pliegues cutáneos.

Los corticoides por vía sistémica, ciclosporina o azatioprina, son terapias reservadas para los casos de dermatitis atópica grave y refractaria a la terapia convencional. Pueden emplearse antihistamínicos sedantes como tratamiento complementario para aliviar el prurito. En los casos en los que hay un crecimiento excesivo de *Staphylococcus aureus* en la piel es necesario el uso intermitente de antibióticos por vía local u oral.

Actualmente existe una nueva opción terapéutica para el tratamiento de la dermatitis atópica, los inhibidores tópicos de la calcineurina, tacrolimus (Protopic®) y pimecrolimus (Elidel®). Su mecanismo de acción se basa en la unión a una proteína citoplásmica, FKBP-12. El complejo resultante inhibe la actividad de la calcineurina, lo que evita que se active el factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT)². Esta actividad inhibitoria suprime la transcripción del gen que codifica la interleucina 2 (IL-2), bloqueando la activación y proliferación de los linfocitos T (véase figura). También inhiben la producción de IL-3, IL-4, IL-5 y otras citocinas, como factor estimulante de colonias granulocíticas (GM-CSF) e interferón gamma (INF- γ). Tanto el tacrolimus como el pimecrolimus tópicos son más eficaces que el tratamiento con placebo en la dermatitis atópica.

Mecanismo de acción de tacrolimus y pimecrolimus



CPA = célula presentadora de antígeno; c = citoplasma; Cyp = ciclofilina;
 F-12 = proteína de unión a FK506; IL = interleuquina; MHC = complejo mayor de histocompatibilidad
 n = núcleo; P = fosfato; Pim = pimecrolimus; Tac = tacrolimus; TCR = receptor del linfocito T

Un metaanálisis³ publicado recientemente pone de manifiesto que en niños con dermatitis atópica moderada-grave el tacrolimus tópico (0,03% y 0,1%) ha demostrado ser superior que los corticoides de potencia débil (hidrocortisona acetato 1%) (NNT:5 y NNT:4, respectivamente). En adultos, el tacrolimus 0,1% fue tan eficaz como los corticoides tópicos de potencia alta (hidrocortisona butirato 0,1%, y betametasona valerato 0,1%) a las 3 semanas y más eficaz que el tratamiento combinado de butirato de hidrocortisona 0,1% (corticoide de potencia alta utilizado en el tronco) junto con acetato de hidrocortisona 1% (de potencia débil para la cara) a las 12 semanas (NNT:6). El tacrolimus 0,03% fue menos eficaz que el butirato de hidrocortisona 0,1% (NNT:-8). Las comparaciones directas entre tacrolimus 0,03% y tacrolimus 0,1% favoreció a la formulación de mayor concentración, pero la eficacia difirió de forma significativa entre las dos formulaciones sólo después de 12 semanas de tratamiento (RR 0,80; IC95% 0,65-0,99). En el caso del pimecrolimus, éste fue menos eficaz que el valerato de betametasona al 0,1% después de tres semanas de tratamiento en adultos (NNT:-3). Los autores concluyen que en ausencia de estudios que demuestren la seguridad a largo plazo de estos dos fármacos, cualquier ventaja sobre los corticoides tópicos es incierta, el tacrolimus tópico puede ser una alternativa en tratamientos prolongados en pacientes con dermatitis atópica resistente en áreas en las que los efectos adversos de los corticoides podrían aparecer con rapidez. En el caso del pimecrolimus, en ausencia de comparaciones con corticoides débiles, su necesidad no está clara.

Las reacciones adversas más frecuentes que producen son quemazón, prurito, eritema en la zona de aplicación, habitualmente de intensidad leve o moderada, que tienden a resolverse una semana después de iniciarse el tratamiento. Debido a que tacrolimus y pimecrolimus son fármacos inmunosupresores, existe preocupación sobre el posible riesgo de infecciones cutáneas y de carcinomas con estos fármacos. El 10 de marzo de 2005

la FDA emitió una nota⁴ en la que expresaba su preocupación sobre una posible asociación entre estos dos productos y la aparición de ciertos tumores, especialmente linfático. Posteriormente el 4 de abril la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa en la que señalaba "que la incertidumbre sobre si el uso tópico de tacrolimus y pimecrolimus en las condiciones de uso autorizadas en la Unión Europea incrementa o no el riesgo del desarrollo de tumores solo podrá ser aclarada mediante la realización de estudios a muy largo plazo, que las compañías titulares se han comprometido a realizar" y recomienda seguir las siguientes líneas de actuación:

- El tacrolimus está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave y en niños a partir de los dos años de edad (en este caso solo la pomada al 0,03%) que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales (corticoides tópicos). En ningún caso debe utilizarse como primera línea de tratamiento. En el caso del pimecrolimus se recomienda utilizar según las indicaciones del tacrolimus.
- Deben administrarse durante periodos cortos de tiempo y de forma intermitente, utilizando las dosis mínimas necesarias para controlar la sintomatología del paciente.
- No deben utilizarse en pacientes inmunocomprometidos, ni en menores de 2 años.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay 13 notificaciones para el tacrolimus y 5 notificaciones para pimecrolimus. Con estas cifras mínimas se comprende la dificultad de la AEMPS para aclarar la incertidumbre planteada y por tanto, es imprescindible que, si alguno de los lectores tiene conocimiento de algún caso en relación con los problemas descritos, lo notifique a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

1.- Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RA, De Prost Y, Eichenfield LF, Ferrandiz C, Giannetti A, Hanifin J, Koo JY, Leung D, Lynde C, Ring J, Ruiz-Maldonado R, Saurat JH. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. Br J Dermatol 2003;148 (Suppl 63):3-10.

2.- Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Ruzicka T, Stalder JF, Thestrup-Pedersen K; European Working Group on Atopic Dermatitis. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. Br J Dermatol 2004;151 (Suppl 70):3-27.

3.- Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005;330:516.

4.- <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Elidel>

5.- Elidel (pimecrolimus) y protopic (tacrolimus) y riesgos de tumores. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (4 de abril de 2005). <http://www.agemed.es>

REACCIONES TARDIAS A LA VACUNA BCG

Como se indicaba en el boletín anterior (Boletín nº 20 diciembre 2004), el pasado octubre se remitió una carta a todos los pediatras de atención primaria de Osakidetza solicitando la notificación de los casos de linfadenopatía que observaran tras la vacuna con BCG. Los resultados han sido:

En la Comunidad Autónoma Vasca se administraron en 2003 (último año del que se dispone de datos) 18.660 dosis de vacuna BCG y durante el año 2004 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia 28 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a dicha vacuna (26 de ellas posteriores a la carta de petición).

De las 28 notificaciones 19 corresponden a linfadenopatía (8 de ellas abscesificadas). De acuerdo con este dato, asumiendo una cifra de vacunas administradas similar a la de 2003 y que no todos los casos producidos se han notificado, puede estimarse una incidencia de 1 caso de

adenopatía por 1000 dosis administrada, aún más baja que la señalada en la literatura^{1,2}. La incidencia de esta complicación depende de una variedad de factores: edad, dosis de vacuna, técnica de administración (lugar de inyección y profundidad), almacenamiento, número de bacilos viables y cambio de cepa vacunal.

Respecto al tiempo de latencia desde la administración de la vacuna hasta la aparición de la adenopatía, en nuestro caso ha variado desde 1 hasta 5 meses. En cuanto a la gravedad, 10 adenopatías fueron consideradas graves y 9 leves.

Se puede concluir que los datos confirman la seguridad de la vacuna BCG administrada en lactantes y la importancia de *notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a la Unidad de Farmacovigilancia* para establecer en cada momento el balance beneficio/riesgo de los medicamentos.

1.- Milstien JB & Gibson JJ: Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. WHO Bull OMS 1990; 68:93-108.

2.- Chaves-Carballo E, Sanchez GA. Regional lymphadenitis following BCG vaccination (BCGitis). Clinical comments based upon 25 instances among 1295 childhood vaccinees. Clin Pediatr (Phila) 1972;11(12):693-7.

INTERACION ENTRE REPAGLINA Y GEMFIBROZILO: USO CONTRAINDICADO

Descripción del caso: Se trata de un paciente de 72 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus tipo II (tratado con metformina 1/2comp/8h, glimepirida 2 mg/24h, AAS 150 mg/24h, gemfibrozilo 900 mg/24h, candesartan 16 mg/24h) que acude a Urgencias por un cuadro de hipoglucemia antes del desayuno con pérdida de conocimiento. A su llegada al hospital ya ha recuperado el nivel de conciencia (ha sido atendido en su domicilio) y presenta una glucemia de 77 mg/dl, urea 129 mg/dl, creatinina 2,12 mg/dl. Durante el ingreso se sustituye el tratamiento antidiabético por repaglinida 1mg/8h sin volver a presentar hipoglucemias. Es diagnosticado de hipoglucemia grave por sulfonilureas y fracaso renal agudo por probable necrosis papilar y es dado de alta con: repaglinida 1mg/8h, AAS 150 mg/24h, gemfibrozilo 900 mg/24h, candesartan 16 mg/24h.

Tres días después el paciente acude de nuevo a Urgencias por hipoglucemia (25 mg/dl) habiendo tomado la última

dosis de repaglinida la noche anterior. El tratamiento habitual (AAS, gemfibrozilo y candesartan) no se había suspendido. Finalmente, se sustituye la repaglinida por acarbosa y el paciente es dado de alta días después.

Discusión. La segunda hipoglucemia puede interpretarse como una interacción entre repaglinida y gemfibrozilo, ya que como se advierte en una nota informativa de la AEMPS¹, cuando se administran conjuntamente, el gemfibrozilo es capaz de inhibir la metabolización de repaglinida a través del CYP2C8 y aumentar en casi 30 veces su concentración. Por esta razón en la ficha técnica se **contraindica** su administración conjunta. Sin embargo, como se sabe muchas veces la información no llega a los profesionales sanitarios y éstos, muy a menudo, no están al corriente de las actualizaciones de la ficha técnica de los medicamentos.

Si conoce algún caso de esta potencial interacción es importante que lo notifique a la Unidad de Farmacovigilancia.

1.- Contraindicación del uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (21 de mayo de 2003). <http://www.agemed.es>

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

E-mail: gfarmaco@hgda.osakidetza.net

Está disponible la página web de la Unidad de Farmacovigilancia:

<http://www.osanet.euskadi.net/r85-2964/es/>

pinchando sobre [Farmacovigilancia](#).