

MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

2013

INDICE

	Pág.
Introducción	1
Gasto de funcionamiento de la Unidad	10
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia	11
Boletines de Farmacovigilancia	11
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico	11
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia	13
Estudio YONOTIFICO	14
Otras actividades	15
Informe de Resultados	16
1. Fracaso renal agudo asociado a uso intravenoso de	16
ketorolaco o dexketoprofeno	
2. Ropinirol y falta de eficacia de algunos de sus genéricos	16
3. Resultados del Programa de Notificación	17
Distribución por territorios.....	18
Tarjetas Amarillas. Distribución por procedencia	19
Origen de las tarjetas amarillas	20

INDICE

Descripción de las notificaciones.....	23
Notificaciones con medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼)	31
4. Producción Científica	32
5. Consultas telefónicas	35

ANEXO I - Boletín de Tarjeta Amarilla nº 35
- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 36

ANEXO II - Artículos en revistas

Salgueiro ME, Jimeno FJ, **Aguirre C**, **García M**, Ordóñez L, Manso G. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España. Farm Hosp. 2013;37:65-71

Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, **García M**, **Aguirre C**. Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? Seizure. 2013;22(2):141-3

Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soraluze A, **García M**, Ruiz-Osante B, **Aguirre C**. Domperidone in Parkinson's disease: a perilous arrhythmogenic or the gold standard? Curr Drug Saf. 2013;8(1):63-8.

INDICE

Lertxundi U, Palacios RH, Gutierrez FC, Domingo-Echaburu S, **García MG, Gómez CA**. Levofloxacin-induced delirium in a patient suffering from schizoaffective disorder and multiple sclerosis. *Curr Drug Saf*. 2013 Jul;8(3):199-200.

García M, Ruiz B, **Aguirre C**, Etxegarai E, Lertxundi U. Eosinophilia associated with bupropion. *Int J Clin Pharm*. 2013 Jun 12. DOI 10.1007/s11096-013-9803-y

Aguirre C, García M, Etxebarria A. Respuesta a Idaptan (trimetazidina): la panacea. *Aten Primaria* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.04.011>

García M, Aguirre U, Martínez A, Ruiz B, Lertxundi U, **Aguirre C**. Acute adverse reactions to iopromide vs iomeprol: a retrospective analysis of spontaneous reporting from a radiology department. *Br J Radiol* 2013; doi: 10.1259/bjr.20130511

Romero Duran X, Ruiz Ojeda J, Sánchez Menoyo JL, **Aguirre Gómez C**. Glaucoma agudo secundario a topiramato: a propósito de 2 casos. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140(5):235.

Proy-Vega B, Cano-Cuenca N, **Aguirre C**, Solis-Garcia del Pozo J, Jordan J. Réquiem por el tetracepam. *Rev Neurol*. 2013 Jul 1;57(1):1-2.

INDICE

ANEXO III - Presencia relevante en Congresos

Aguirre C. Vocal del Comité Científico. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Libro de Resúmenes, pag. 9.

ANEXO IV - Comunicaciones a Congresos

Manso Rodríguez G, Jimeno JL, Lamela CJ, Sainz M, Carvajal A, **García M, Etxebarria A, Aguirre C.** Notificación por ciudadanos de problemas relacionados con la medicación. El proyecto yonotifico. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 67.

Aguirre Gómez C, García García M, Etxebarria Aretxaga A. Benzodiazepinas y reacciones cutaneas: ¿Mayor riesgo con Tetrazepam?. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 76.

García García M, Etxebarria Aretxaga A, Aguirre Gómez C. La notificación de reacciones adversas a través de la historia clínica digital. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 95.

INDICE

Etxebarria A, Aguirre C, García M, Salgueiro E, Jimeno FJ, Carvajal A. Notificación directa por los ciudadanos de problemas relacionados con los medicamentos. Proyecto YONOTIFICO. VIII Jornadas de Enfermería del País Vasco. Vitoria-Gasteiz, 2013.

Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Madrid M, Ogueta M, **García M, Aguirre C**. Aumento de notificación de RAM en hospitales: ¿consecuencia de la historia clínica electrónica? 18 Congreso Nacional de Hospitales y Gestión Sanitaria. Bilbao. 2013.

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAÍS VASCO

INTRODUCCION

Esta memoria describe la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2013.

A modo de resumen se destaca lo siguiente:

1º Número de notificaciones. Durante el año 2013 continuó aumentando el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas. Por una parte, se han recibido **868** notificaciones mediante tarjetas amarillas, frente a 852 en 2012 y 847 en 2011, véase la figura 1. Por otra, también ha aumentado el nº de notificaciones de la industria farmacéutica, pasándose de 308 en 2012 a **350** en 2013 (la industria remite seguimientos de un mismo caso, varios laboratorios pueden notificar un mismo caso y la información puede provenir de más de una vía); por ello, la cifra de notificaciones registradas finalmente fue de **215**.

En febrero de 2013 se puso en marcha el Estudio Yo Notifico, del cual la Unidad de Farmacovigilancia es promotora, junto con el Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León y la Universidad de Oviedo, que pretende impulsar en las tres comunidades autónomas (País Vasco, Castilla y León, Asturias) la notificación directa de los ciudadanos de los problemas que sospechan han podido causarles los medicamentos. Mediante este estudio se recibieron **14** notificaciones, una de ellas previamente notificada por un profesional sanitario, por lo que se han incorporado a la base de datos **13** notificaciones. (Véase la página 14 para una descripción más detallada).

Además, debido a que un mismo caso puede notificarse doblemente, vía tarjeta amarilla e industria, a las cifras anteriores debe restarse 19 casos de notificación duplicada, por lo que el nº total de notificaciones cargadas en la base de datos ha sido de **1078**, véase la figura 2.

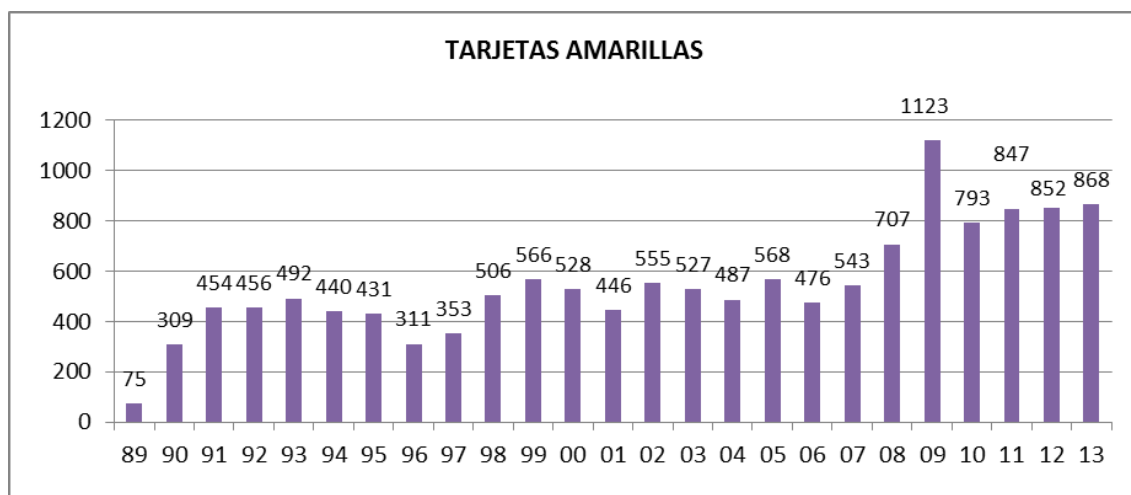


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

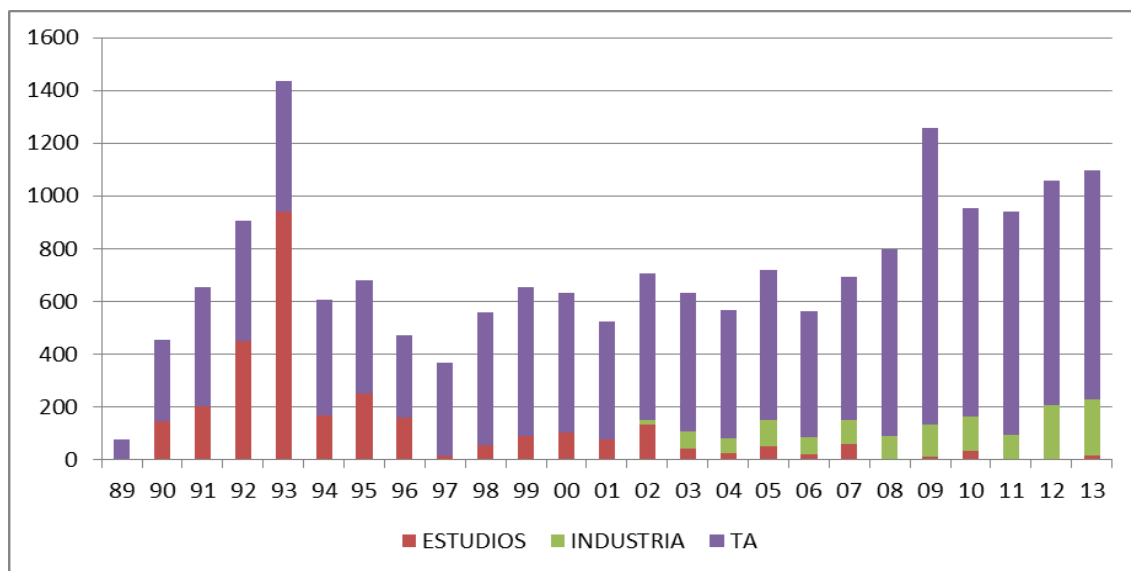


Figura 2. Evolución del número total de notificaciones (Estudios, Industria, Tarjeta Amarilla) por año.

2º Notificadores nuevos. La incorporación de nuevos notificadores es indicativa de la extensión del Programa de Farmacovigilancia, ya que supone que profesionales que hasta entonces no han notificado lo hacen por primera vez y es de suponer que continuarán haciéndolo. En el año 2013 ha habido 121 nuevos notificadores, 93 médicos, 17 farmacéuticos y 11 Diplomados Universitarios de Enfermería (DUE) (pag. 21). Estas cifras, inferiores a las de 2012, en el nº de nuevos farmacéuticos y DUE, dado que hay escaso crecimiento vegetativo de las plantillas de personal, parecen traducir la dificultad de incorporar a profesionales que a pesar de conocer el Programa de notificación nunca han comunicado.

3º Indicadores de notificación de las Organizaciones asistenciales de Osakidetza (Comunicación de reacciones adversas graves y/o desconocidas). El año 2008, con la finalidad de mejorar la infranotificación procedente de hospitales de la red pública, se introdujo en los Contratos Programa del Departamento de Salud con las Organizaciones de Servicios de Asistencia Especializada de Osakidetza, los indicadores de notificación de efectos adversos graves y de efectos adversos desconocidos, de forma similar a como se venía aplicando desde hacía años en la asistencia primaria, y cuyo cumplimiento reporta una puntuación en dicho Contrato. Las cifras establecidas para el cumplimiento de los indicadores, tanto en Asistencia Especializada como en Asistencia Primaria, son 30 notificaciones de efectos adversos graves por mil médicos y año y/o 30 notificaciones de efectos no descritos. Con la anterior cifra de cada Organización de Servicios y la plantilla del grupo A1, proporcionada por Servicios Centrales, se han calculado las cifras correspondientes a cada Organización, corregidas por plantilla.

La Unidad de Farmacovigilancia ha enviado **trimestralmente** a las Inspecciones de Farmacia de cada Dirección Territorial de Sanidad, para que éstas los transmitan a las Direcciones de los Hospitales y otras Organizaciones de Servicios de Osakidetza, los datos de notificación y cumplimiento de dichos indicadores.

Debido a la reorganización asistencial de las Organizaciones de Servicios con la creación de las Organizaciones de Servicios Integrados en Gipuzkoa, que agrupan en la misma organización (incluida plantilla) tanto los centros de asistencia primaria como su

hospital comarcal, en la actualidad la distinción del indicador en primaria y en hospitales no es exacta. Por ello, para su descripción se ha optado por mantener dicha distinción hasta donde era posible, indicadores en Asistencia Primaria (Tabla 1), y añadir una nueva tabla (Tabla 2) con las nuevas Organizaciones integradas.

En la Asistencia Primaria en el año 2013 la media del indicador efectos graves comunicados en el conjunto de las Comarcas ha sido de 13 notificaciones graves-año. En cuanto al indicador de efectos no descritos la media ha sido de 10,2 notificaciones desconocidas/poco conocidas-año. En la tabla 1 puede verse la situación de ambos indicadores en primaria en 2013. Como se puede observar, en la Asistencia Primaria todas las Comarcas han alcanzado o superado el indicador establecido.

Tabla 1. Indicadores de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas desde las Comarcas de Asistencia Primaria (1/01/2013-31/12/2013).

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
ATENCION PRIMARIA			
COMARCA ARABA	9	4	≥ 8
COMARCA BILBAO	21	17	≥ 9
COMARCA INTERIOR	17	14	≥ 9
COMARCA URIBE	6	10	≥ 6
COMARCA EZKERRALDEA-ENKARTERRI	15	6	≥ 8

En relación a las Organizaciones de Servicios Integradas, la media del indicador efectos graves comunicados en conjunto ha sido de 9 notificaciones graves-año. En cuanto al indicador de efectos no descritos la media ha sido de 3,8 notificaciones desconocidas/poco conocidas-año. En la tabla 2 puede verse la descripción del indicador en 2013. Como se desprende de la tabla, todas las OSI, excepto OSI Bajo Deba han alcanzado o superado el indicador establecido.

Tabla 2. Indicadores de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas desde las Organizaciones integradas (OSI) (1/01/2013-31/12/2013).

OSI	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
OSI ALTO DEBA	5	3	≥5
OSI BAJO DEBA	5	1	≥ 6
OSI GOIERRI-ALTO UROLA	11	4	≥ 7
GIPUZKOA	19	11	≥ 11
OSI BIDASOA	5	0	≥ 5

En la Asistencia Especializada, del total de hospitales (18), en el año 2013 han notificado 16 (fueron 14 en 2012, 13 en 2011 y 2010, 14 en 2009, 13 en 2008 y 8 en 2007). Cuatro Hospitales (Arrasate, Zumarraga, Bidasoa y Mendara) están integrados en una OSI. En la tabla 3 puede verse la situación de ambos indicadores en los hospitales, así como que únicamente el Hospital Galdakao-Usansolo ha alcanzado o superado el valor del indicador de notificaciones graves y efectos desconocidos; en el año 2012 fueron 5 hospitales, 6 en 2011, 9 en 2010 y 8 en 2009.

El retroceso en el resultado de la notificación de hospitales pone de manifiesto la prioridad de acometer medidas de mejora, entre las que pueden contemplarse la propuesta realizada por la Unidad de Farmacovigilancia a la Subdirección de Informática de Osakidetza (Centrales) para que se implante en el programa Osabide Global un procedimiento de registro de episodios de reacciones adversas a medicamentos con cierta analogía al que viene funcionando desde hace varios años en Osabide Primaria y que actualmente representa el 65% de la notificación desde primaria (Véase página 19).

Tabla 3. Indicadores de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/01/2013-31/12/2013). Hospitales.

HOSPITALES	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA	13	2	≥ 18
HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO	14	7	≥ 18
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO	143	19	≥ 11
HOSPITAL GERNIKA-LUMO	2	0	–
HOSPITAL SAN ELOY	3	1	≥ 4
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES	20	2	≥ 25
HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA	19	6	≥ 22
HOSPITAL LEZA	-	-	≥ 1
HOSPITAL SANTA MARINA	0	0	≥ 1
HOSPITAL GORLIZ	0	0	≥ 1

Respecto a la notificación desde la Asistencia Psiquiátrica, solamente la RSM Araba ha superado el estándar fijado (Tabla 4).

Tabla 4. Indicadores de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/01/2013-31/12/2013). Salud Mental.

RED DE SALUD MENTAL	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
GIPUZKOA	1	-	≥ 2
BIZKAIA	3	2	≥ 5
ARABA	12	2	≥ 1

4º Comunicación procedente de Osatek. Desde 2006 la Dirección de Osatek centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste acaecidas en sus diversos centros y las envía periódicamente a la Unidad de Farmacovigilancia. Fruto de esta colaboración, durante el año 2013 se han recibido 43 notificaciones, fueron 32 en 2012 y 24 en 2011.

5º Comunicación a través de Osabide Primaria. Desde el 15 de abril de 2009 la Unidad de Farmacovigilancia recibe semanalmente los episodios de reacciones adversas a medicamentos registrados en Osabide 1ª. Este procedimiento que automatiza la comunicación a la Unidad de Farmacovigilancia, supone por una parte, cumplir con la legislación vigente en Farmacovigilancia, que obliga a comunicar dichos acontecimientos, y a la vez, evita burocracia innecesaria (reescribir en un formulario dichos datos). Además, el médico al realizar su trabajo natural, escribe en la hª clínica electrónica los episodios de acontecimientos adversos que observa en su práctica habitual, con lo cual ya está notificando.

Mediante este sistema, durante el año 2013 se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia 227 casos (página 19). Teniendo en cuenta que en 2012 fueron 202, frente a 215 en 2011, 111 en 2010 y 24 en 2009, cuando comenzó a utilizarse, resulta destacable que en la actualidad este sistema es uno de los pilares de la notificación en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

6º Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. Desde agosto de 2008 en que se incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación on-line, que puede ser enviado a través del correo electrónico, a la dirección e-mail de la Unidad de Farmacovigilancia, se ha producido su uso progresivo por los profesionales. Así, se han recibido en dicho formato 255 notificaciones en 2013 (página 18), 208 en 2012 y 2011, habiendo sido 184 notificaciones en 2010, lo que supone, en la actualidad, más del 23,7% del total de notificaciones recibidas en 2013.

7º Consultas telefónicas. Los profesionales sanitarios realizan un importante número de consultas a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y calidad de la respuesta, contestando por teléfono el mismo día y elaborando una respuesta escrita para remitir. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 35. En el año 2013 ha habido 89 consultas (71 en 2012, 119 en 2011, 95 en 2010, 98 en 2009, 131 en 2008).

En el esquema adjunto, figura 3, puede observarse, de modo resumido, el flujo de la información recogida por la Unidad de Farmacovigilancia y los niveles de actividad, en relación con la misma, que se van realizando a lo largo del mismo.

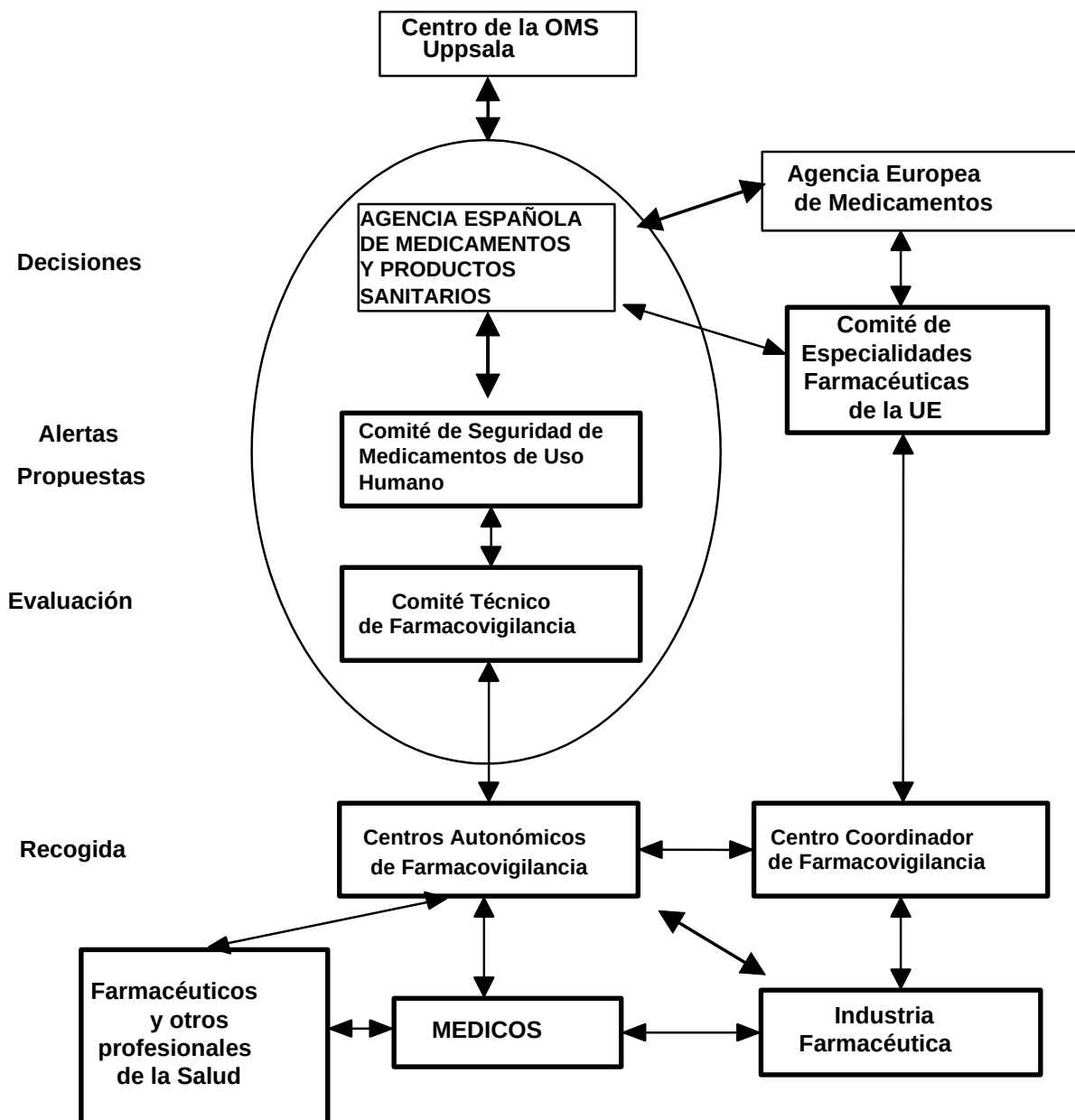


Figura 3. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad.

GASTO DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Costes de personal

El personal de la Unidad de Farmacovigilancia lo componen dos personas en jornada laboral completa, 1 médico farmacólogo clínico (plantilla) y una farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria (plantilla), ambos con categoría de FEA, además de una secretaria (compartida, **30%**, con el Comité Etico de Investigación Clínica) con categoría de auxiliar administrativa. Las retribuciones correspondientes a los mismos han sido:

166.325,51 €

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, edición de boletines y tarjetas etc.)	2.051,31 €
Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc.)	778,38€

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.).	35.656,12 €
--	-------------

TOTAL GASTOS	2013	204.811,32 €
---------------------	-------------	---------------------

COMITÉ TÉCNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco regulado mediante Decreto 239/2002, entre otras disposiciones, estableció la creación de un Comité Técnico de Farmacovigilancia para el asesoramiento y apoyo a la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco, responsable del Programa de Farmacovigilancia. El Comité renovó sus miembros, por nombramiento de 4/01/2010 del Excmo Sr. Consejero de Sanidad y Consumo, siendo los actuales:

- D. Jon Iñaki Betolaza San Miguel. Director de Farmacia
- D. Carmelo Aguirre Gómez. Unidad de Farmacovigilancia
- Dña. Montserrat García García. Unidad de Farmacovigilancia
- D. Iñigo Aizpurua Imaz. Dirección de Farmacia
- D. Jesús Fernández de Mendiola Espino. Médico Atención Primaria
- D. Ramón Saracho Rotaeché. Nefrólogo Hospital.
- Dña Pilar Manrique Martínez. Dermatóloga Hospital.
- El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2013.

BOLETINES DE TARJETA AMARILLA

Durante el año 2013 la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios dos boletines generales, marzo (boletín nº 35) y junio (boletín nº 36). (**Anexo I**).

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITÉ TÉCNICO

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia (véase el esquema de la página 9), de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 1275/2011 que aprueba el Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), existe un Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV), del que forman parte la AEMPS y las Comunidades Autónomas. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y

evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Durante el año 2013 se han celebrado 4 reuniones (19 de febrero, 8 de mayo, 27 de junio, 21 noviembre). Algunos de los temas tratados en estas reuniones han sido:

19 de febrero

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Hemorragia cerebral asociada al uso de Nattokinase.
 - Dieta Pronokal y riesgo malformaciones congénitas.
 - Caso de intoxicación con metotrexato.

8 de mayo

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Neuropatía periférica con Duodopa
 - Anemia aplásica asociada a Privigen
 - Tromboembolismos y ranibizumab
 - Ropinirol y falta de eficacia de genéricos

27 de junio.

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Síndrome del Túnel carpiano asociado a bifosfonatos.

21 de noviembre

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Daño hepático asociado a la planta copalchi (*Coutarea latiflora*).
- Plan de Formación en SEFV-H: se aprueban dos seminarios, “hepatotoxicidad” y “generación de señales”.

ESTANCIA FORMATIVA EN LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Desde la creación de la Unidad de Farmacovigilancia en 1989 ésta ha recibido profesionales en formación de diversa condición y origen, tanto en estancias inferiores a una semana (estudiantes de medicina pregrado, estudiantes de farmacia extranjeros, estudiantes de master de farmacología de la Universidad del País Vasco) y estancias de al menos un mes, fundamentalmente de farmacéuticos residentes (FIR) en su 4º año de residencia, cuya estancia en la Unidad de Farmacovigilancia es una rotación reglada, aprobada por la Comisión de Docencia del Hospital de Galdakao-Usansolo y calificada en la correspondiente Hoja de evaluación de la rotación.

Como objetivo general la estancia en la Unidad de Farmacovigilancia ha de proporcionar al alumno el conocimiento del método de trabajo del Sistema Español de Farmacovigilancia, así como su estructura y funcionamiento, lo que le permitirá ser un agente activo en farmacovigilancia en su lugar de trabajo habitual, presente o futuro.

Como objetivos específicos el alumno ha de aprender, a través del proceso natural que siguen las notificaciones, las fases sucesivas de trabajo con las notificaciones recibidas. Además, ha de conocer y familiarizarse con la consulta en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y otras bases de datos de farmacovigilancia, así como la consulta específica de datos de seguridad de medicamentos en la Ficha Técnica y bibliografía de referencia, *Martindale*, *The extrapharmacopoeia*, *Micromedex®*, y fuentes secundarias de bibliografía, fundamentalmente PubMed. Igualmente, el alumno ha de adquirir la formación necesaria para contestar adecuadamente, mediante un informe estructurado, las consultas en demanda de información que diariamente llegan a la Unidad de Farmacovigilancia.

Durante el año 2013, la Unidad de Farmacovigilancia recibió a una residente de farmacia hospitalaria por un período de 2 semanas.

ESTUDIO YONOTIFICO

La nueva directiva europea en Farmacovigilancia 2010/84/UE estableció que los estados debían incorporar, al menos, un sistema de notificación electrónica para que los ciudadanos comuniquen las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. En enero 2013 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) creó una página web con dicha finalidad. En este marco, en las Comunidades de Castilla y León, Asturias y País Vasco, gracias a un proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FISS-12-PI11-01807) se desarrolla un proyecto, YONOTIFICO, que amplía la cobertura de la AEMPS, incorporando también la notificación electrónica de cualquier problema relacionado con la medicación (no sólo reacciones adversas) y formularios en papel “Tarjeta Azul” para la notificación tanto de reacciones adversas como de problemas relacionados con la medicación.

Durante el 2013, en la Comunidad Autónoma Vasca se recibieron 14 notificaciones de reacciones adversas, 10 de Bizkaia, 4 de Araba y 2 problemas relacionados con medicamentos (PRM). Todas las notificaciones recibieron acuse de recibo incluyendo información sobre dicha asociación medicamento-reacción y todas contuvieron información suficiente para evaluarla.

En relación a las 14 notificaciones de RAM solo 2 pacientes habían comunicado la reacción a su médico. Por sexos fueron 10 mujeres. En cuanto a la edad, 4 fueron >65 años, 9 (18-65 años) y 1 (12-17 años). Respecto al procedimiento de notificación, 2 utilizaron la web, 11 la tarjeta azul y 1 por vía telefónica. Por gravedad, 6 fueron graves y 8 leves.

Las 14 notificaciones incluyeron 32 reacciones adversas. Su distribución por órganos fue: piel (8), sistema nervioso (7), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (4), gastrointestinales (3), vasculares (2), psiquiátricas (2), metabolismo-nutrición (2), cardíacas (1), respiratorias (1), inmunológicas (1), aparato reproductor y de la mama (1). El desenlace fue recuperación (9), en recuperación (2), desconocida (2)

y no recuperado (1). En cuanto a los medicamentos sospechosos 3 fueron AINE, 3 antineoplásicos 3 antihipertensivos y 6 otros.

En cuanto a las 2 notificaciones de PRM, una se refería a alergia a guantes de nitrilo y la otra a diversos colorantes. Ambas procedían de Bizkaia.

OTRAS ACTIVIDADES

Como en años anteriores la Unidad de Farmacovigilancia ha colaborado en la docencia pregrado de los estudiantes (cuatro) de la Facultad de Farmacia durante su período de prácticas tuteladas en el Servicio de Farmacia. Los estudiantes, han realizado una estancia de una semana en la Unidad y han conocido y participado de su actividad.

INFORME DE RESULTADOS

1.- Fracaso renal agudo asociado a uso intravenoso de ketorolaco o dexketoprofeno.

En abril de 2013 la Unidad de Farmacovigilancia tuvo conocimiento de varios casos de fracaso renal agudo asociados a uso intravenoso de ketorolaco o dexketoprofeno en Servicios de Urgencia. Estos casos tenían un patrón común: edad avanzada (> 70 años), factores de riesgo (HTA, diabetes, miocardiopatía, ictus, ACFA) y algunos presentaban además insuficiencia renal crónica. Se consideró oportuno informar a los médicos de urgencias, al menos de la red de Osakidetza de este riesgo, recordando indicaciones, dosis y contraindicaciones de estos fármacos.

El procedimiento elegido para la comunicación fue el envío de una Carta-Circular (fecha el 26 de abril de 2013) a través del correo electrónico, restringido a los médicos de Urgencias de Osakidetza, gracias a que la Organización Central (Recursos Humanos) facilitó las listas de e-mail de los especialistas antes señalados.

2.- Ropinirol y falta de eficacia de algunos de sus genéricos.

A comienzos de mayo de 2013 la Unidad de Farmacovigilancia tuvo conocimiento de una serie de casos [41 pacientes, edad media 68,7 años (49-87)] tratados con Requip Prolib® que se sustituye por Ropinirol prolib Sandoz® (EFG) (36 pacientes) y Rolpryna SR® (EFG) (5 pacientes) y sufren un deterioro del control de la enfermedad.

En FEDRA había en esa fecha únicamente 1 caso de falta de eficacia tras el cambio de marca de ropinirol, en una indicación diferente, síndrome de piernas inquietas. Además, en Eudravigilance había 1124 casos notificados para ropinirol, de los cuales 40 eran falta de eficacia.

El tema fue presentado en la reunión del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia, (8/05/2013), que acordó trasladar el informe a la División de

Control Químico de la AEMPS para que evaluara si pudiera haber diferencia en el comportamiento terapéutico de los genéricos.

3- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2013 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV un total de 871 tarjetas amarillas, de las que se ha anulado 3 por falta de información. Por tanto se han validado **868 tarjetas amarillas**.

La **industria farmacéutica** ha remitido 350 notificaciones vía electrónica (PreFedra), dentro de las que se incluyen seguimientos y casos notificados por varios laboratorios. Finalmente se han contabilizado **215 notificaciones**.

19 notificaciones han sido enviadas doblemente, por la industria y mediante tarjeta amarilla.

En total, durante el año 2013 se han cargado en la base de datos FEDRA **1078 notificaciones** de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. La descripción detallada de las mismas (Tabla 5) es la siguiente:

TARJETAS AMARILLAS. DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		347	39,9%
Osabide Primaria	227		
HOSPITALES		441	50,7%
Hospital Galdakao-Usansolo	216		
Servicio de Farmacia	192		
Hospital Universitario Araba (Txagorritxu)	25		
Hospital Universitario Araba (Santiago)	2		
Hospital Zumarraga	29		
Hospital Universitario Cruces	73		
Hospital Universitario Basurto	17		
Hospital Universitario Donostia	32		
Hospital Gernika-Lumo	8		
Hospital Alto Deba	5		
Hospital San Eloy	4		
Hospital Bidasoa	2		
Hospital Mendaro	4		
Hospital Psiquiátrico Araba	17		
Hospital Zaldibar	2		
Hospital Bermeo	1		
Hospital Zamudio	1		
Hospital Santa Marina	0		
Otros hospitales	3		
OFICINAS DE FARMACIA		22	2,5%
OSATEK		43	4,9%
CENTROS DE SALUD MENTAL		4	0,5%
CIUDADANOS		6*	0,7%
Otras procedencias		6	0,7%
TOTAL		869*	100,0%

* 1TA notificada a la vez por un médico y un ciudadano

ORIGEN DE LAS TARJETAS AMARILLAS RECIBIDAS DESDE 2010

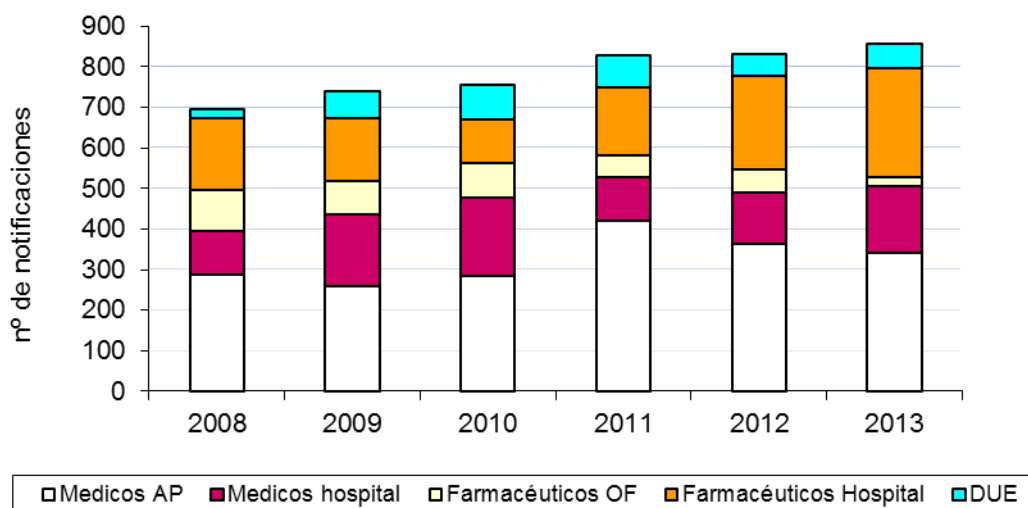
Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2010	2011	2012	2013
Médicos de AP	283 (35,7)	420 (49,5)	363 (42,5)	341 (39,2)
Médicos Especialistas	195 (24,6)*	108 (12,7)*	128 (15)*	164 (18,9)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	86 (10,8)	54 (6,4)	55 (6,4)	22 (2,5)
Farmacéuticos hospitalarios	106 (13,4)**	166 (19,6)**	230 (26,9)**	269 (31,0)**
DUE	85 (10,7)	81 (9,6)	54 (6,3)	61 (7,0)
Consulta privada	38 (4,8)	13 (1,5)	16 (1,9)	1 (0,1)
Ciudadano	-	-	-	6 (0,7)
Otros	-	6 (0,7)	9 (1)	5 (0,6)
Total	793 (100%)	848 (100%)*	855(100%)*	869 (100%)*

*procedentes de Osatek (36 en 2010, 24 en 2011, 32 en 2012 y 43 en 2013)

**procedentes del Servicio de Farmacia Hospital Galdakao-Usansolo (65 en 2010, 108 en 2011, 151 en 2012 y 192 en 2013)

***1 TA (en 2011) y 3 TA (en 2012) notificadas a la vez por un médico de centro de salud y un farmacéutico de oficina de farmacia

****1 TA notificada a la vez por un médico y un ciudadano



Notificadores

En la tabla siguiente se describen el total de notificadores y el número de los nuevos, agrupados por tipo de profesional sanitario, así como su evolución comparada durante los 5 últimos años.

	2009		2010		2011		2012		2013	
	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos
Médicos	240	121	266	112	308	102	287	93	270	93
Farmacéuticos	77	28	76	22	64	19	71	21	59	17
DUE	27	23	30	20	20	9	26	16	24	11
Total	344	172	372	154	392	130	384	130	353	121

En la tabla siguiente se presenta el número de tarjetas remitidas por cada notificador, pudiéndose observar que, en general, la mayoría de los notificadores envían 1-2 notificaciones por año, siendo muy escaso el de los hipernotificadores.

Tarjetas	2009	2010	2011	2012	2013
1-2	284	317	322	316	317
3-5	40	35	51	48	33
>6	20	20	19	21	23

Correspondencia

Todos los remitentes de tarjetas han recibido contestación de acuse de recibo. De las tarjetas amarillas recibidas, 117 (13,3 %) precisaron información suplementaria (sobre todo acerca del desenlace de la reacción adversa, datos analíticos, etc.), que se pidió por escrito o telefónicamente. Además, se han remitido 122 informes a los notificadores (14,1% de las notificaciones de tarjeta amarilla) acompañando al acuse de recibo, acerca de las reacciones adversas enviadas, en los que se ampliaban datos respecto a las

mismas. Estos informes son muy valorados por los notificadores y, si bien suponen una sobrecarga de trabajo para los técnicos, se prioriza su utilidad.

Conocimiento previo

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 esta presunción ha de ser corroborada posteriormente.

De las 868 tarjetas amarillas evaluadas, en 750 (86,4%) la reacción era conocida, en 89 ocasiones (10,3%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 29 (3,3%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. En la figura 4 se observa la evolución de este indicador a lo largo de los años (al tratarse de un evolutivo y dado que hasta 2002 las notificaciones de la industria eran enviadas exclusivamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el análisis se circunscribe a las tarjetas amarillas).

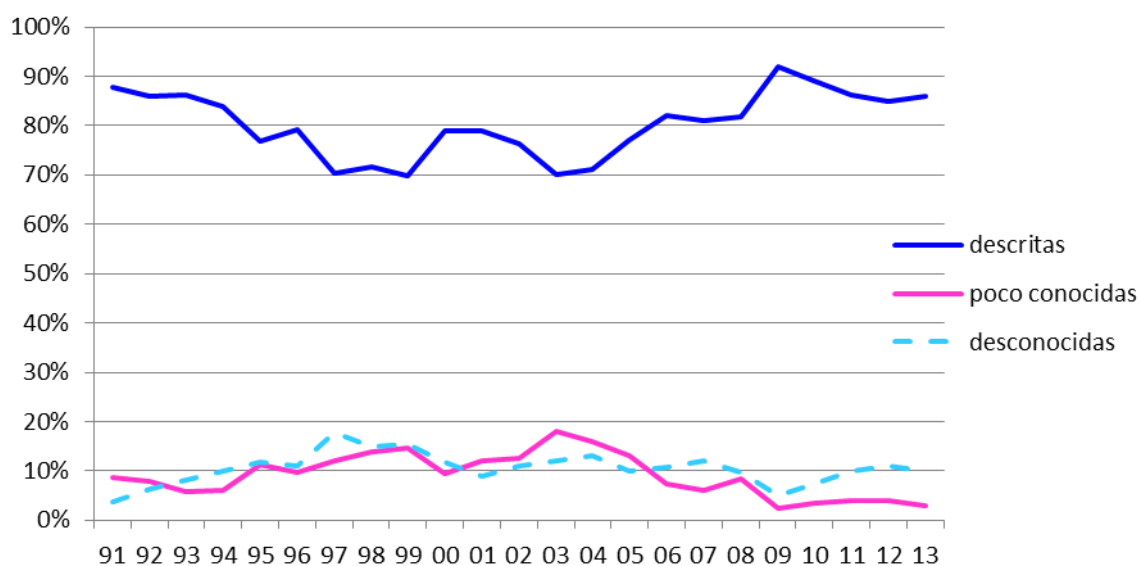


Figura 4. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas

DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**1078 notificaciones**), en términos de edad, sexo, tratamiento, desenlace, gravedad, órganos afectados, reacciones por aparatos, medicamentos notificados e indicación terapéutica.

Distribución por edad:

Rango de edad	Nº notificaciones	%
0 -27 días	0	0%
28 días - 23 meses	8	0,7%
2 años - 11 años	15	1,4%
12 años - 17 años	10	0,9%
18 años - 65 años	552	51,2%
Más de 65 años	454	42,1%
Desconocida	39	3,6%

Distribución por sexo

De las 1078 notificaciones, 569 (52,8%) fueron mujeres, 466 (43,2%) hombres y 43 (4%) desconocidos. En la figura 5 se expresa esta distribución. Es destacable que, tal y como sucede habitualmente, el porcentaje de notificaciones referido a mujeres es superior al de hombres.

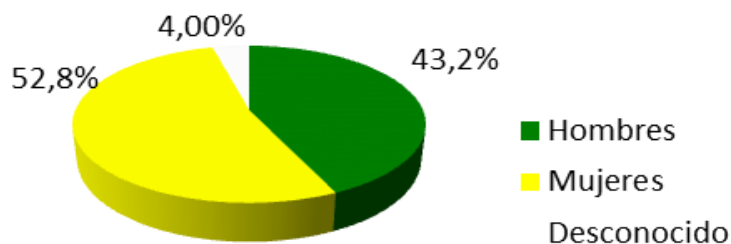


Figura 5. Distribución de las notificaciones del año 2013 por sexo.

Tratamiento

Las reacciones adversas son cuadros clínicos que, como se señala en el apartado anterior, precisan asistencia sanitaria y por tanto tratamiento, además de obligar la mayoría de las veces a retirar el medicamento causante del efecto adverso. La descripción de los tratamientos, que precisaron los pacientes afectados, fue la siguiente:

No precisaron o desconocido	754	69,9%
Farmacológico	297	27,6%
Transfusión de sangre	12	1,1%
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	6	0,6%
Quirúrgico	5	0,5%
Terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)	3	0,3%
Higiénico-dietético	1	0,1%

Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 1078 pacientes fue la siguiente:

Recuperado	719	66,7%
Desconocido	219	20,3%
En recuperación	56	5,2%
No recuperado	51	4,7%
Muerte	26	2,4%
Recuperado con secuelas	8	0,7%

En relación a los casos mortales 8 proceden de tarjeta amarilla y 19 de la industria farmacéutica (1 TA notificada a la vez por profesional sanitario y por la industria farmacéutica). Los casos de tarjeta amarilla están bien documentados, lo que permite su evaluación. A continuación se indica la relación medicamento-reacción y entre paréntesis su evaluación: 1 caso rivaroxaban-hemorragia cerebral (posible), 1 caso pregabalina-suicidio (condicional), 1 caso cabazitaxel-enteritis+obstrucción+perforación intestinal (condicional), 1 caso dabigatran+AAS-rectorragia (posible), 1 caso metformina-acidosis láctica (probable), 1 caso cefditoren-

agranulocitosis (posible), 1 caso ciclofosfamida+lenalidomida+bortezomib-leucoencefalopatía multifocal progresiva (posible) y 1 caso alopurinol+dabigatran-agranulocitosis (posible).

Los casos de la industria farmacéutica fueron: 4 casos con teriparatida-muerte, 3 casos fluconazol-fármaco ineficaz, 2 casos aflibercept+5-FLU+irinotecan - perforación intestinal, 1 caso ipilimumab - derrame pleural, 1 caso ustekinumab-carcinoma hepatocelular, 1 caso MTX+etoposido+ifosfamida-neutropenia, 1 caso apomorfina-suicidio, 1 caso gemcitabina - muerte, 1 caso adalimumab - sangrado gastrointestinal, 1 caso paliperidona-muerte, 1 caso olanzapina - bronconeumonía, 1 caso quetiapina-catatonía. Los 2 casos de aflibercept y el de adalimumab se consideraron posibles, el de ipilimumab, paliperidona y olanzapina se evaluaron como condicionales, el resto de casos no fue posible su evaluación por falta de información.

Gravedad

De acuerdo con la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en leves y graves*:

Grave	565	52,4%
Leve	513	47,6 %

*Son reacciones adversas **graves**, cualquier reacción que:

- a) ocasione la muerte
- b) pueda poner en peligro la vida
- c) exija hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- d) ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente
- e) constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento
- f) cualquier otra que se considere importante desde el punto de vista médico

Según los niveles de gravedad anteriores, las notificaciones recibidas fueron:

NIVELES DE GRAVEDAD	Nº NOTIFICACIONES
Mortal	26
Pone en peligro la vida	13
Precisa ingreso hospitalario	212
Prolonga hospitalización	15
Discapacidad/Incapacidad	1
Medicamente significativo	325
Total	592*

* Una notificación puede cumplir más de un nivel de gravedad

Distribución de reacciones por órganos

La distribución de las reacciones adversas notificadas expresadas en porcentaje, %, clasificadas de acuerdo con el órgano afectado, se recoge en la gráfica siguiente:

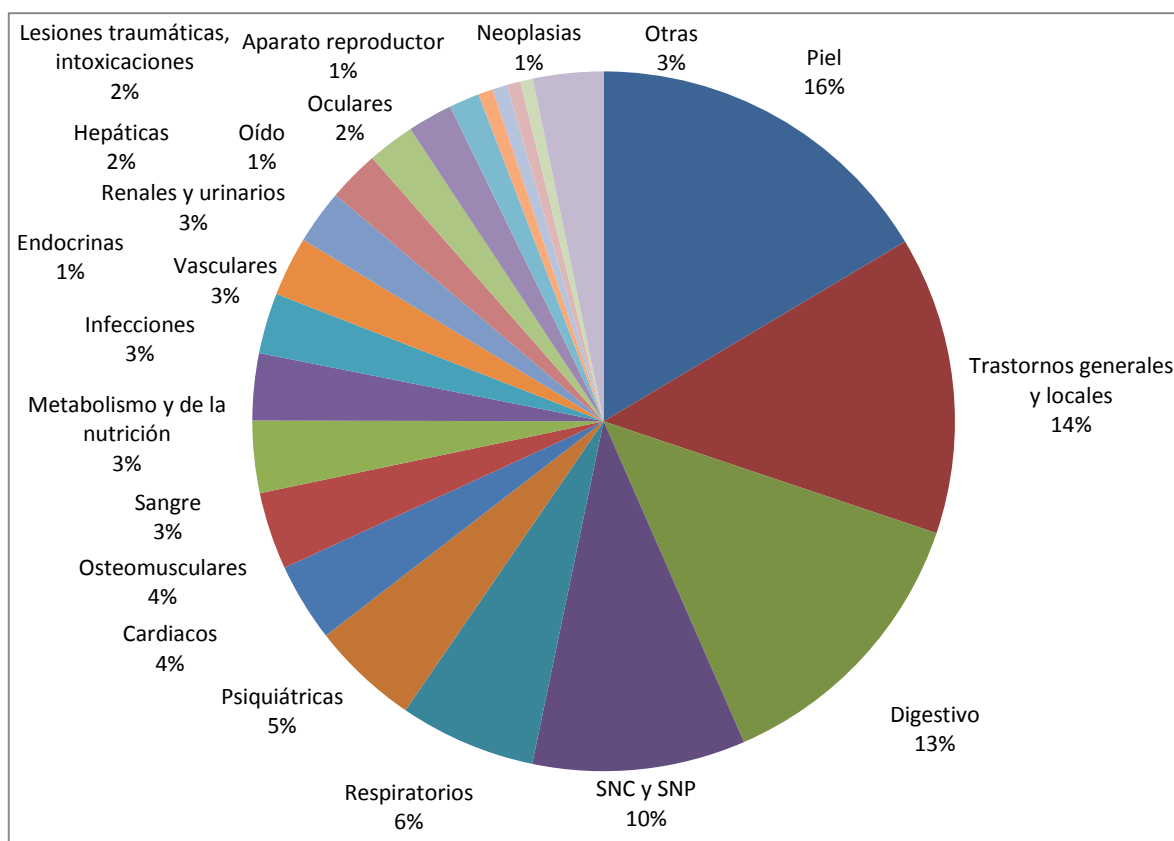


Figura 6. Distribución de las reacciones adversas del año 2013 por sistemas orgánicos, destacándose los que acumulan el mayor número: piel, generales, digestivo y SNC y SNP.

Las 1078 notificaciones describían 2.071 reacciones adversas. Nótese que una notificación puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

Reacciones más notificadas:

Las reacciones más numerosas en cada aparato o sistema han sido:

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT)	Frecuencia
Generales y locales	Edema	26
	Trastornos asténicos	38
	Dolor y molestias	23
	Trastornos febriles	26
	Reacciones en la zona de vacunación	6
	Reacciones en la zona de inyección	21
	Reacciones en la zona de infusión	7
	Fármaco ineficaz	13
	Respuesta terapéutica inesperada con un medicamento de sustitución	59
Piel	Prurito	77
	Urticaria	73
	Eritema	59
	Erupción. Sarpullido y exantema	47
	Hiperhidrosis	15
	Angioedema	6
Digestivo	Náuseas y vómitos	113
	Dolor gastrointestinal y abdominal	27
	Diarrea (excluye infecciosa)	29
	Sequedad oral y alteración de la saliva	11
	Estomatitis y ulceración	10
	Dolor y parestesias en los tejidos blandos de la boca	10
SNC y SNP	Signos y síntomas neurológicos (mareo, presincope)	50
	Alteraciones del nivel de conciencia	25
	Cefalea	27
	Parestesia y disestesia	19
	Temblor	16
	Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	10
	Crisis y trastornos convulsivos	8
	Hemorragias del SNC y accidentes cerebrovasculares	7
Respiratorio	Disnea, dificultad respiratoria	41
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	32
	Broncoespasmo y obstrucción	12
	Tos y síntomas asociados	9
Músculo-esquelético	Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo	14
	Dolores musculares	14
	Miopatías	7
	Trastornos tendinosos	7

Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	20
	Confusión y desorientación	13
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	15
	Parasomnias	11
Cardiovascular	Trastornos de la frecuencia y del ritmo	26
	Palpitaciones	7
	Arritmias supraventriculares	9
	Arritmias ventriculares y parada cardíaca	5
	Angina de pecho, síndrome coronario agudo	7
Nutrición y metabolismo	Trastornos del apetito	8
	Hiponatremia, hipernatremia	15
	Hiperpotasemia	12
	Hipoglucemia	8
Renales y urinarios	Insuficiencia y deterioro renal	29
	Síntomas vesicales y uretrales	11
	Anormalidades de la orina	5
Vasculares	Trastornos vasculares hipotensivos	15
	Hipertensión	6
	Rubefacción	10
	Embolismo y trombosis periférica	5
Infecciones e infestaciones	Infecciones de tracto urinario	9
	Infecciones abdominales y gastrointestinales	8
	Infecciones por candida	5
Sangre	Neutropenia	26
	Trombocitopenia	12
	Anemia	8
	Leucopenia	6
Oculares	Infección, irritación o inflamación del párpado, pestañas o glándulas lagrimales	16
	Infección, irritación o inflamación de la conjuntiva	5
Hepáticas	Lesión hepatocelular y hepatitis	14
	Daño hepático	11
	Colestasis e ictericia	6

Medicamentos notificados

Se han notificado un total de 4.371 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.276 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

Nº veces	Principio activo
77	iomeprol (Iomeron®)
47	ropinirol
31	gadoterico, ácido (Dotarem®)
27	teriparatida
27	adalimumab
22	telaprevir
19	ribavirina
18	levofloxacino
15	ibuprofeno
14	rituximab
13	metotrexato
10	capecitabina
9	rivaroxaban
8	dabigatran
8	citarabina
7	aclidinio
7	lenalidomida

De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades (ATC), ordenada por frecuencias, los medicamentos sospechosos fueron:

GRUPO TERAPEUTICO	nº	%
Antineoplásicos (L)	306	24,0
Inmunosupresores (L04)	82	
Nervioso (N)	220	17,2
Psicofármacos (N05, N06, N07)	100	
Antiepilépticos (N03)	24	
Analgésicos y antimigrañosos (N02)	31	
Antiparkinsonianos (N04)	56	
Anestésicos (N01)	6	
Antiinfecciosos y vacunas (J)	174	13,6
Vacunas (J07)	26	
Agentes diagnósticos (V08)	124	9,7
Aparato Cardiovascular (C)	116	9,1
Hipolipemiantes (C10)	23	
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)	92	7,2
Aparato digestivo (A)	65	5,1
Hormonas (H)	48	3,8
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	46	3,6
Aparato respiratorio (R)	36	2,8
Aparato genitourinario (G)	22	1,7
Organos de los sentidos (S)	12	0,9
Dermatológicos (D)	7	0,5
Antiprotozoos, antipalúdicos (P)	2	0,2
Otros	6	0,5
Total	1.276	100,0%

NOTIFICACIONES CON MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL_(▼)

En 116 notificaciones (10,8%) habían medicamentos sujetos a seguimiento adicional: bosutinib (1), aclidinio (8), vareniclina (7), roflumilast (2), cilostazol (5), apixaban (1), aflibercept (4), fingolimod (6), telaprevir (22), infliximab (10), linagliptina (6), cabazitaxel (1), trastuzumab (4), ranelato de estroncio (9), natalizumab (3),

panitumumab (1), everolimus (2), anagrelida (3), rivaroxaban (9), denosumab (5), ipilimumab (2), vemurafenib (3), abiraterona (2).

Indicación terapéutica

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) se han clasificado las indicaciones de los medicamentos sospechosos. Entre las 1.276 indicaciones, las más frecuentes fueron:

Tomografía axial computerizada	64
Enfermedad de Parkinson	50
Hepatitis C	58
Resonancia magnética nuclear	37
Osteoporosis	35
Hipertensión arterial	32
Diabetes mellitus	22
Artritis reumatoide	19
Infección por VIH	16
Fibrilación auricular	14
Neoplasia colon	13
Enfermedad de Crohn	11
EPOC	11
Psoriasis	11

4.- Producción científica

Artículos en revistas. Anexo II

Salgueiro ME, Jimeno FJ, **Aguirre C**, **García M**, Ordóñez L, Manso G. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España. Farm Hosp. 2013;37:65-71

Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, **García M, Aguirre C**. Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? Seizure. 2013;22(2):141-3.

Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soralue A, **García M**, Ruiz-Osante B, **Aguirre C**. Domperidone in Parkinson's disease: a perilous arrhythmogenic or the gold standard? Curr Drug Saf. 2013;8(1):63-8.

Lertxundi U, Palacios RH, Gutierrez FC, Domingo-Echaburu S, **García MG, Gómez CA**. Levofloxacin-induced delirium in a patient suffering from schizoaffective disorder and multiple sclerosis. Curr Drug Saf. 2013 Jul;8(3):199-200.

García M, Ruiz B, **Aguirre C**, Etxegarai E, Lertxundi U. Eosinophilia associated with bupropion. Int J Clin Pharm. 2013 Jun 12. DOI 10.1007/s11096-013-9803-y.

Aguirre C, García M, Etxebarria A. Respuesta a Idaptan (trimetazidina): la panacea. Aten Primaria 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.04.011>.

García M, Aguirre U, Martínez A, Ruiz B, Lertxundi U, **Aguirre C**. Acute adverse reactions to iopromide vs iomeprol: a retrospective analysis of spontaneous reporting from a radiology department. Br J Radiol 2013; doi: 10.1259/bjr.20130511.

Romero Duran X, Ruiz Ojeda J, Sánchez Menoyo JL, **Aguirre Gómez C**. Glaucoma agudo secundario a topiramato: a propósito de 2 casos. Med Clin (Barc). 2013; 140(5):235.

Proy-Vega B, Cano-Cuenca N, **Aguirre C**, Solis-Garcia del Pozo J, Jordan J. Réquiem por el tetracepam. Rev Neurol. 2013 Jul 1;57(1):1-2.

Presencia relevante en Congresos. Anexo III

Aguirre C. Vocal del Comité Científico. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Libro de Resúmenes, pag. 9.

Comunicaciones a Congresos. Anexo IV

Manso Rodríguez G, Jimeno JL, Lamela CJ, Sainz M, Carvajal A, **García M, Etxebarria A, Aguirre C.** Notificación por ciudadanos de problemas relacionados con la medicación. El proyecto yonotifico. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 67.

Aguirre Gómez C, García García M, Etxebarria Aretxaga A. Benzodiazepinas y reacciones cutaneas: ¿Mayor riesgo con Tetrazepam?. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 76.

García García M, Etxebarria Aretxaga A, **Aguirre Gómez C.** La notificación de reacciones adversas a través de la historia clínica digital. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 95.

Etxebarria A, **Aguirre C, García M,** Salgueiro E, Jimeno FJ, Carvajal A. Notificación directa por los ciudadanos de problemas relacionados con los medicamentos. Proyecto YONOTIFICO. VIII Jornadas de Enfermería del País Vasco. Vitoria-Gasteiz, 2013.

Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Madrid M, Ogueta M, **García M, Aguirre C.** Aumento de notificación de RAM en hospitales: ¿consecuencia de la historia clínica electrónica? 18 Congreso Nacional de Hospitales y Gestión Sanitaria. Bilbao. 2013.

5.- Consultas telefónicas

Tal y como se señalaba en la introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas a través del teléfono. Durante el año se han realizado 89 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 9 años:

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Consultas	110	110	118	131	98	95	119	71	89

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Farmacéuticos	37	41,6%
Médicos	43	48,3%
Otros profesionales sanitarios	9	10,1%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	63	70,8%
Farmacoterapia	9	10,0%
Otros	17	19,1%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	58	65,2%
Araba	9	10,1%
Gipuzkoa	17	19,1%
Otros	5	5,6%

Estas consultas recibieron contestación en el día por vía telefónica; además, la respuesta se complementó posteriormente con el envío de información escrita, debidamente referenciada.

ANEXOS

ANEXO I.
Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 35

BOLETIN

Número treinta y cinco. Marzo 2013. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. ¿COMO NOTIFICAR REACCIONES ADVERSAS A FARMACOVIGILANCIA?

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- INSUFICIENCIA RENAL AGUDA CAUSADA POR ALISKIRENO EN ASOCIACIÓN CON IECA O ARAI
- REACCIONES CUTANEAS GRAVES ASOCIADAS A LA COMBINACION DE TELAPREVIR, RIBAVIRINA Y PEGINTERFERON ALFA EN HEPATITIS CRONICA C
- REVISION DE LOS EFECTOS ADVERSOS CARDIACOS DE DOMPERIDONA POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA)

¿COMO NOTIFICAR REACCIONES ADVERSAS A FARMACOVIGILANCIA?

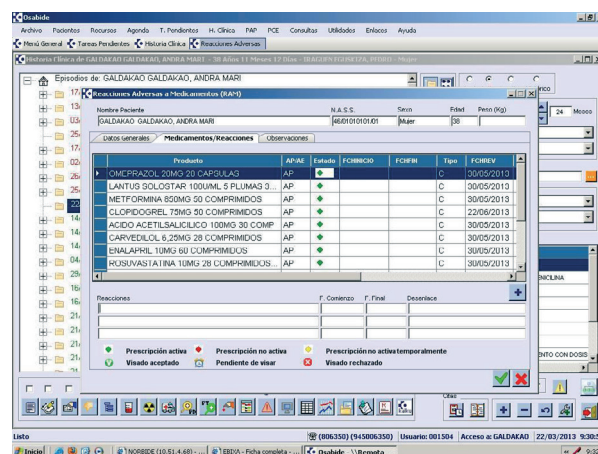
Los profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma del País Vasco, dependiendo del nivel asistencial en el que trabajan, disponen de diferentes medios para notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) (Tabla 1). Además, recientemente se ha añadido la posibilidad de notificar a través de una página web <https://www.notificaRAM.es>, alojada en un servidor de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Tabla 1. ¿Cómo se pueden notificar RAM?

- A través de la generación de episodios de RAM (995.20) en Osabide-AP (en Atención Primaria)
- A través del apartado "Alertas" de Osabide Global (en Atención especializada)
- A través del formulario de notificación de RAM on line en la intranet de Osakidetza <http://www.osakidetza.net/es/html/5/609.shtml>
- A través de la tarjeta amarilla tradicional
- A través de la web <https://www.notificaRAM.es/> (también para ciudadanos)
- Por teléfono (94.400.7070 - 857070)

La generación de episodios de RAM a través de Osabide-AP ha sido comentada en otros Boletines. Como recordatorio se incluye una pantalla del mismo (Fig. 1), tal y como la ve el médico de primaria, recordando la necesidad de escribir las fechas de inicio y final de la medicación sospechosa, que por defecto quedan en blanco, así como cambiar la casilla Causante en dicho medicamento, que por defecto aparece como No.

Fig. 1 Pantalla de Osabide-AP, generación episodios de RAM



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

Agomelatina (Valdoxan®)
Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)
Asenapina (Sycrest®)
Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)
Boceprevir (Victrelis®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Denosumab (Prolia®)
Eslicarbazepina (Zebinix®)
Fingolimod (Gilenya®)
Lacosamida (Vimpat®)

Linagliptina (Trajenta®)
Liraglutida (Victoza®)
Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Prucaloprida (Resolor®)
Prasugrel (Efient®)
Roflumilast (Daxas®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Tapentadol (Palexia®)
Vildagliptina (Galvus®)

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA CAUSADA POR ALISKIRENO EN ASOCIACION CON IECA O ARA II

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de insuficiencia renal aguda asociada a aliskireno en asociación con olmesartan.

Caso:

Mujer de 82 años. AP: Hipertensión arterial, no diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica con creatinina basal 1,37 mg/dl, estenosis canal lumbar. Tratamiento habitual: Olmetec Plus® (olmesartan+hidrocloro-tiazida), Riprazo® (aliskireno), paracetamol a demanda y AINE ocasionales. El 18/11/12 acude a Urgencias por un cuadro de tres semanas de evolución de malestar general y sensación nauseosa, no disuria, no polaquiuria ni tenesmo vesical. Analítica: creatinina 2,36 mg/dl, urea 111 mg/dl, proteinuria negativa. Orina muy concentrada con urea 1526 mg/dl, creatinina 251 mg/dl, Sodio 8 mmol/L, Potasio 60 mmol/L. Se decide suspender el tratamiento con olmesartan y aliskireno. Analítica el 03/12/2012: creatinina 1,42 mg/dl, Aclaramiento creatinina 43ml/min, sin proteinuria. Se recomienda tratar la hipertensión arterial solamente con amlodipino + tiazida y evitar IECA y ARAII.

Comentario:

El aliskireno es un inhibidor directo de la renina. Inhibe el sistema renina-angiotensina en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. Está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial ⁽¹⁾.

La eficacia del aliskireno en la reducción de la tensión arterial ha sido confirmada en varios ensayos clínicos en pacientes con hipertensión. En ensayos frente placebo, aliskireno mostró una reducción de la tensión arterial a dosis entre 75 y 300mg/día. La mayor parte del efecto ocurrió después de 2 semanas de tratamiento, y el efecto máximo se alcanzó después de 4 semanas. En ensayos frente a otros antihipertensivos (hidroclorotiazida, ramipril, lisinopril, irbesartan, valsartan y losartan), en general, el efecto antihipertensor del aliskireno fue similar al comparador activo. En ensayos con terapia combinada con hidroclorotiazida, valsartan y amlodipino, en la mayoría de los casos, la terapia combinada fue más eficaz que la monoterapia ⁽²⁾.

Por otra parte, también se ha evaluado los efectos del aliskireno en la glomeruloesclerosis, microalbuminuria y proteinuria. En particular, en el estudio AVOID, la adición de aliskireno a losartan 100mg/día en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II y nefropatía consiguió una reducción del 20% del índice albumina/creatinina (IC95%: 9 a 30; p<0.001) a los 6 meses. No hubo diferencias significativas en las cifras de tensión arterial. Los autores concluyeron que el aliskireno tiene, independientemente de su acción antihipertensiva, efectos renoprotectores en pacientes

hipertensos con diabetes mellitus tipo II y nefropatía ⁽³⁾.

Sin embargo, la interrupción del ensayo clínico ALTITUDE ⁽⁴⁾ ha llevado a una reevaluación del balance beneficio/riesgo de aliskireno y a una alerta de seguridad. Este estudio, de 4 años de duración, se diseñó para evaluar los potenciales beneficios de aliskireno en la reducción del riesgo cardiovascular y renal en pacientes diabéticos. En él se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 y alteración renal y/o enfermedad cardiovascular. Estos pacientes recibieron aliskireno o placebo de forma adicional con IECA o ARAII. Los datos analizados mostraron un riesgo incrementado de hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal incluyendo insuficiencia renal, cuando aliskireno se utiliza en combinación con IECA o ARAII, especialmente en pacientes diabéticos o con alteración de la función renal.

Anteriormente, ya se había publicado un meta-análisis ⁽⁵⁾ para determinar si el uso combinado de aliskireno e IECA o ARAII se asociaba a un riesgo aumentado de hiperpotasemia (potasio sérico > 5,5 mEq/L) e insuficiencia renal (definida como creatinina sérica > 2 mg/ml). Los resultados mostraron que el riesgo de hiperpotasemia fue mayor en pacientes que tomaban la combinación de aliskireno e IECA o ARAII que en aquellos que tomaban IECA o ARAII en monoterapia (RR 1,58; IC95% 1,24-2,02) o aliskireno en monoterapia (RR 1,67; IC95% 1,01-2,79). Por otra parte, el riesgo de presentar insuficiencia renal no fue significativamente mayor en aquellos pacientes con combinaciones de estos fármacos (RR 1,14; IC95% 0,68-1,89 para IECA o ARAII en monoterapia; y RR 0,80, IC95% 0,31-2,04 para aliskireno en monoterapia), los autores plantean que la corta duración del seguimiento en los estudios podría haber subestimado la verdadera incidencia de la insuficiencia renal.

Ante estos resultados, las agencias reguladoras de medicamentos contraindican el uso de aliskireno en combinación con IECA o ARAII en pacientes diabéticos y en aquellos con insuficiencia renal moderada o grave. Para los demás pacientes, no se recomienda su uso en combinación con IECA o ARAII ⁽⁶⁾.

Conclusiones:

La mejor combinación de fármacos antihipertensivos, cuando no es eficaz la monoterapia, es la asociación de fármacos que actúen a distintos niveles. En caso de que se utilice el doble bloqueo del sistema renina angiotensina, se debe valorar cuidadosamente si los beneficios para el paciente superan los riesgos potenciales, monitorizando de forma estrecha el potasio sérico y la función renal.

1 Ficha técnica de Rasilez® disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>.

2. Angeli F, Reboldi G, Mazzotta G, Poltronieri C, Verdecchia P Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension: a systematic overview. Expert Opin Drug Saf. 2012 Jul;11(4):659-70.

3. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2008 Jun 5;358(23):2433-46.

4. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med.

2012 Dec 6;367(23):2204-13.

5. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, Beyene J, Shah PS The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Jan 9;344:e42. doi: 10.1136/bmj.e42.

6. Aliskireno: Conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo. Nota informativa AEMPS febrero/2012 http://www.agemed.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_03-2012.htm

REACCIONES CUTANEAS GRAVES ASOCIADAS A LA COMBINACION DE TELAPREVIR, RIBAVIRINA Y PEGINTERFERON ALFA EN HEPATITIS CRONICA C

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un probable caso de DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) asociado a telaprevir, ribavirina y peginterferon alfa.

Caso:

Hombre de 58 años. AP: Hipotiroidismo primario (tiroiditis de Hashimoto) en tratamiento con Eutirox®. Hepatitis crónica VHC (+) conocido desde 1982 de probable origen profesional, genotipo 1b, IL28B (TT). Con fecha 12/06/2012 Fibroscan 7,9 KPa, IQR 1 (correspondiente a F2 en la escala de fibrosis). El 5/10/2012 inicia tratamiento antiviral con triple terapia: telaprevir 750mg/8h, peginterferon alfa 120mcg/semana y ribavirina 1000mg/día. A la semana de tratamiento presenta fiebre alta que se resuelve con paracetamol. A las 4 semanas de tratamiento presenta prurito y leve eritema en espalda, tobillo y parte anterior de tórax. A las 6 semanas, la erupción cutánea se trata con Diprogenta®, Polaramine® y Ebas-tel®, y dado que no mejoraba se consultó con Dermatología que diagnosticó reacción dermatológica severa (probable DRESS), y se suspendió telaprevir ingresando en hospital. A las 24 horas del ingreso, en vista de no mejoría se suspende toda la medicación antiviral y se trata con corticoides intravenosos y antihistamínicos, mejorando progresivamente en los días sucesivos.

Analítica (a las 6 semanas de tratamiento): GOT 44 U/L, GPT 85 U/L, GGT 497 U/L, fosfatasas alcalinas 199 U/L, bilirrubina total 1,3 mg/dl, creatinina 0,95 mg/dl, leucocitos 2600/mm³, neutrófilos 1900/mm³, eosinófilos 100/mm³, Carga Viral VHC: no se detecta.

Comentario:

El telaprevir ha demostrado un balance beneficio/riesgo favorable para el tratamiento de la hepatitis crónica C causada por el

genotipo 1, en combinación con peginterferon alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) ⁽¹⁾. Los efectos sobre la piel y anejos del tratamiento con peginterferon y ribavirina son bien conocidos y representan alrededor el 10% de todos los efectos adversos. Por otra parte, telaprevir produce un cuadro clínico dermatológico que es muy similar al producido por el peginterferon y ribavirina, consistente en un exantema eczematoso que se suele acompañar de prurito y sequedad de piel ⁽²⁾.

En diciembre de 2012, la FDA emitió una nota ⁽³⁾ advirtiendo de una posible asociación de reacciones cutáneas sistémicas graves con telaprevir en combinación con peginterferon alfa y ribavirina. Estas reacciones incluían casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrosis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS. Es significativo, que algunos pacientes murieron cuando siguieron recibiendo el tratamiento combinado con telaprevir después de empeorar o tener una erupción progresiva y síntomas sistémicos. Por lo tanto, es fundamental el reconocimiento temprano de estos tipos de reacciones cutáneas graves (SJS, TEN, DRESS), ya que su aparición requiere la suspensión inmediata de los 3 fármacos y la consulta urgente con un dermatólogo.

En la tabla 2 se recogen las recomendaciones para el manejo del exantema asociado al tratamiento combinado con telaprevir, ribavirina y peginterferon alfa.

Finalmente, señalar la conveniencia de notificar a la Unidad de Farmacovigilancia los casos de DRESS que pudieran conocer los lectores.

1. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label.pdf>
2. Crespo G, Lens S. Uso de boceprevir y telaprevir en pacientes con VHC (aspectos prácti-

cos). Gastroenterol Hepatol. 2012. doi:10.1016/j.gastrohep.2011.12.005.
3. FDA Drug Safety Communication: Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332731.htm>

Tabla 2. Clasificación del exantema y recomendaciones para su manejo (1,2).

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS	RECOMENDACIONES
Grado 1 (leve)	Erupción cutánea localizada o una erupción cutánea con una distribución limitada, con o sin prurito acompañante.	Hidratación. Limitar la exposición al sol. Cremas/lociones emolientes. Corticoides tópicos. Antihistamínicos sistémicos.
Grado 2 (moderado)	Erupción cutánea difusa que afecta, como máximo, al 50% de la superficie corporal, con o sin separación de la piel superficial o prurito. Puede haber inflamación de las mucosas sin úlceras.	Igual a grado 1. Si empeoramiento suspender telaprevir. Si a los 7 días no mejora, suspender ribavirina. Se puede mantener el peginterferon, salvo que esté médicamente indicada su interrupción.
Grado 3 (grave)	Exantema generalizado que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que presenta: - exantema con vesículas o ampollas - úlceras superficiales en las mucosas - desprendimiento epidérmico - eritema-púrpura palpable - Síndrome de DRESS, eritema multiforme (EM), o pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).	Suspender telaprevir de forma inmediata. Si a los 7 días no mejora suspender ribavirina. Se puede mantener el peginterferon, salvo que esté médicamente indicada su interrupción. Los pacientes con sospecha de DRESS, EM o PEGA interrumpirán todo el tratamiento (telaprevir, ribavirina, peginterferon) de manera definitiva. Consultar al dermatólogo.
Grado 4 (potencialmente mortal)	Diagnóstico de erupción ampollosa generalizada, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.	Suspensión permanente de todo el tratamiento (telaprevir, ribavirina, peginterferon). Consultar al dermatólogo.

REVISIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS CARDIACOS DE DOMPERIDONA POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA)

La EMA¹ ha iniciado la revisión de los medicamentos que contienen domperidona, indicada en el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos, sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal alto y regurgitación del contenido gástrico. Esta revisión ha sido promovida por la Agencia Belga de Medicamentos (Federal Agency for Medicines and Health Products, FAMHP), en relación a su preocupación por los efectos adversos cardiacos de domperidona, que incluyen prolongación del intervalo QT y arritmias que, previamente habían sido evaluadas por el grupo de trabajo de la EMA responsable de la farmacovigilancia (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP).

En 2011 el PhVWP recomendó que se actualizaran los datos de la ficha técnica de domperidona y que se incluyera información sobre el riesgo de efectos adversos cardiacos y sobre las precauciones de uso en pacientes con ciertas cardiopatías, incluyendo insuficiencia cardiaca, ataque cardiaco previo, angina

(dolor de pecho) y alteraciones del ritmo cardiaco. Desde entonces se han recibido nuevas notificaciones de efectos adversos cardiacos en Bélgica y la Agencia Belga de Medicamentos ha considerado que la domperidona no debería seguir utilizándose en algunos pacientes tales como los que tienen una prolongación del espacio QT u otros problemas cardiacos subyacentes.

La EMA, a petición de Bélgica, ha iniciado dicha revisión bajo el artículo 31 de la Directiva 2001/83/EC, y será llevada a cabo por el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), comité encargado de las evaluaciones de seguridad de los medicamentos de uso humano (sucesor del PhVWP). Se revisarán todos los datos disponibles sobre el balance beneficio/riesgo de la domperidona y se publicará su opinión sobre si se mantienen las condiciones de autorización para las que fue comercializada, si varían o si se suspende o retira de la Unión Europea.

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Procedure_started/WC500139769.pdf

PARA QUE SIRVE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA Y QUE PUEDE APORTAR AL PROFESIONAL SANITARIO

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco tiene como misión responder a vuestras preguntas sobre medicamentos, recibir y analizar las notificaciones de efectos indeseables.

La ley señala como obligatoria la notificación de todo efecto indeseable grave (fallecimiento, hospitalización, peligro para la vida o secuelas) de los medicamentos, incluso aunque sean conocidos, así como todo efecto inesperado (es decir que no aparece en la ficha técnica) para todo profesional sanitario (médico, farmacéutico, dentista, enfermera,).

La notificación de los casos acontecidos en la Comunidad Autónoma del País Vasco debe hacerse a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

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



Osakidetza

GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

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

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Comité Editorial: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Depósito Legal BI-2154-07

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 36

BOLETIN

Número treinta y seis. Junio 2013. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. LA RELACIÓN MEDICAMENTO-EFECTO ADVERSO Y SU NOTIFICACIÓN

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN DEL PEPTIDO ANÁLOGO DEL GLUCAGÓN (GLP-1)
- FINGOLIMOD (GILENYA®) Y ALTERACIONES CARDIACAS

3. MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL: TRIANGULO NEGRO (▼)

RELACIÓN MEDICAMENTO-EFECTO ADVERSO Y SU NOTIFICACIÓN

En el Boletín nº 15 de la Unidad de Farmacovigilancia, junio de 1995, se decía “la realidad de la actuación de la mayoría de los profesionales sanitarios ante los efectos no deseados de los medicamentos es “unos no se notifican porque no se reconocen como tales –no se piensa en la asociación con el medicamento, o que ésta no es segura- y otros tampoco se notifican porque son ya conocidos –al menos para el que lo ha diagnosticado–”.

Frente a lo primero cabe recordar lo dicho por el filósofo Heráclito de Éfeso (540-470 a.C.) “Si no esperas lo inesperado no lo reconocerás cuando llegue” y señalar que los dos mecanismos principales para dar fuerza a una asociación medicamento-reacción son la reexposición (la cual en la mayoría de los casos es imposible por razones éticas), o bien la acumulación coincidente de información (de ahí que se pida la comunicación de sospechas).

En este contexto conviene recordar que las diversas bases de datos de reacciones adversas a medicamentos, tanto de la OMS (Vigibase) como de las Agencias Reguladoras (Eudravigilance, FEDRA, MHRA, por citar algunas) acumulan casos de sospechas de asociación medicamento-efecto adverso, no de diagnósticos confirmados, y cuando se consultan advierten de ello e incluso exigen del consultor, para acceder

a los datos, confirmación de que se ha leído y entendido lo anterior. Frente a lo segundo, efectos conocidos que por ello no se notifican, aunque en algunos casos sean graves, señalar que también impide progresar en la detección de señales.

Dos ejemplos ilustrarán mejor lo dicho anteriormente. Cuando los especialistas en enfermedades infecciosas comenzaron a recibir quejas de sus pacientes VIH porque engordaban en lugares anatómicos no habituales, inicialmente no los relacionaban con el tratamiento TARGA y no lo hicieron hasta que vieron en sus Congresos las presentaciones de sus compañeros relatando dicha asociación.

Por otra parte, recientemente se ha señalado la desproporción de reacciones adversas cutáneas a tetrazepam frente a otras benzodiazepinas, siendo una reacción descrita en la ficha técnica sin indicar frecuencia. Sin embargo, casi el 50% de las notificaciones en la base española (FEDRA) de tetrazepam son cutáneas, frente a un 15,2% como media para otras benzodiazepinas (diazepam, lormetazepam, alprazolam, bromazepam). Solamente la comunicación de una asociación previamente desconocida (primer caso) o la acumulación de casos de una conocida (2º caso) permiten a las Agencias Reguladoras la adopción de medidas.

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

Agomelatina (Valdoxan®)
Asenapina (Sycrest®)
Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)
Boceprevir (Victrelis®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Denosumab (Prolia®)
Eslicarbazepina (Zebinix®)
Fingolimod (Gilenya®)
Linagliptina (Trajenta®)

Liraglutida (Victoza®)
Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Prucaloprida (Resolor®)
Prasugrel (Efient®)
Roflumilast (Daxas®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Tapentadol (Palexia®)
Vildagliptina (Galvus®)

PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A FARMACOS QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN DEL PÉPTIDO ANÁLOGO DEL GLUCAGÓN (GLP-1)

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de cuatro casos de pancreatitis aguda asociada a fármacos modificadores de la concentración de GLP-1.

Caso 1: Varón de 62 años. AP: Diabetes mellitus tipo 2, resección transuretral neovesical, hipercolesterolemia, hipertensión arterial e hiperuricemia. Tratamiento habitual: Efficib® (sitagliptina/metformina) desde 12/2009, Co Vals® (valsartan/hidroclorotiazida), Moxon® (moxonidina). En analítica (mayo 2010) presenta amilasa 300U/L [10-125] y lipasa 10 000U/L [13-60] con involución grasa del parénquima pancreático según RMN. Se le diagnostica pancreatitis y en noviembre de 2010 se le suspende Efficib®, tras ello, el paciente se encuentra asintomático.

Caso 2: Varón de 59 años. AP: Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, duodenopancreatectomía céfala hace 12 años y pancreatitis agudas de repetición. Tratamiento habitual: Omeprazol, sitagliptina/metformina, Adiro® (ácido acetilsalílico), Nitroplast® (nitroglicerina), enalapril/hidroclorotiazida, atenolol, atorvastatina, Omacor® (triglicéridos omega-3), Nifedipino Oros, lorazepam, Nolotil® (metamizol) y Trinispray® (nitroglicerina) a demanda. Acude a Urgencias por dos episodios de dolor en epigastrio con irradiación a hipocondrio y sensación de disnea. Analítica (22/08/12): creatinina 1,4 mg/dl, amilasa 4635U/L [10-125] y lipasa 63,2 U/L [13-60]. Se suspende el tratamiento con sitagliptina. El 9/11/2012: amilasa 72U/L y lipasa 21,5U/L. Se recomienda tratar la Diabetes Mellitus tipo 2 con metformina y glimepirida.

Caso 3: Varón de 30 años. AP: Diabetes mellitus tipo 2, obesidad mórbida, ansiedad y dislipidemia. Tratamiento habitual: Victoza® (liraglutida), metformina, Trankimazin®, Besitrán® y risperidona. El 1/04/13 acude a Urgencias por dolor abdominal, náuseas y vómitos. Analítica (3/04/13): amilasa 191U/L [10-125]. Se le diagnostica pancreatitis aguda y se le suspende Victoza®. Analítica (4/04/13): amilasa 65U/L, lipasa 99U/L [13-60].y buena evolución. El 11/04/13 se le da el alta y se recomienda tratar la diabetes con metformina e insulina Lantus®.

Caso 4: Varón de 71 años. AP: Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, hiperuricemia, cardiopatía isquémica, enfermedad coronaria y flutter auricular. Tratamiento habitual: Komboglyze® (metformina/saxagliptina) desde el 14/03/13, carvedilol, ramipril, alopurinol, Sintrom® y timolol. El 15/04/13 es remitido a Urgencias por su médico de atención primaria por síntomas de dolor leve en epigastrio y analítica (4/04/13), con amilasa 171 U/L [10-125] y lipasa 179,2 U/L [13-60]. Se le diagnostica pancreatitis leve en probable relación con saxagliptina por lo que se suspende la terapia con Komboglyze®.

Comentario: El GLP-1 es una hormona incretina natural involucrada en el proceso de la regulación de la glucosa en sangre, estimula la secreción de insulina y disminuye la liberación de glucagón. Los fármacos que modifican la concentración de esta hormona actúan en dos vías: sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y vildagliptina (vía oral) previenen la ruptura rápida del GLP-1

inhibiendo la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Exenatida y liraglutida (vía subcutánea) son análogos del propio GLP-1, activan los receptores del GLP-1 y resisten la degradación por parte del enzima DPP-4 ⁽¹⁾.

En 2006 se notificó el primer caso de pancreatitis aguda asociado a exenatida ⁽²⁾. Posteriormente, la FDA advirtió de este posible riesgo en dos ocasiones, concretamente con el uso de exenatida ⁽³⁾ y sitagliptina ⁽⁴⁾. A partir de entonces las fichas técnicas de las diversas especialidades involucradas han recogido el riesgo de pancreatitis, aunque de manera diversa ⁽⁵⁾.

La evidencia es controvertida. Dos estudios, uno de cohortes y un metaanálisis, no encontraron relación entre la pancreatitis aguda y el uso de exenatida ⁽⁶⁾ y sitagliptina ⁽⁷⁾. Sin embargo, su duración era corta y con seguimiento limitado, y fueron llevados a cabo con participación de investigadores de los laboratorios fabricantes. Otro estudio independiente (más de 700.000 personas) encontró un incremento en la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes diabéticos sin asociación con exenatida o sitagliptina ⁽⁸⁾. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio de casos y controles, en bases de datos administrativas de los EEUU, cuyas conclusiones fueron que el tratamiento con sitagliptina y exenatida se asoció con un aumento del riesgo (OR=2,24 IC95% 1,36-3,68) de hospitalización por pancreatitis aguda ⁽⁹⁾.

También se ha asociado este grupo de fármacos con cáncer de páncreas y tiroides ⁽¹⁰⁾. La pancreatitis es el factor de riesgo más común para el cáncer pancreático posterior.

No está claro el mecanismo por el cual los GLP-1 pueden afectar al páncreas, si bien en modelos animales se ha visto que la terapia con estos fármacos puede inducir la proliferación local en el páncreas exocrino y acelerar la formación de displasias y pancreatitis ⁽⁹⁾.

Tanto la EMA como la FDA están actualmente conduciendo sus propios análisis sobre esta señal, basados en las últimas publicaciones y además la Unión Europea está financiando un estudio independiente (Safeguard), a través del ENCePP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance).

En la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia hay 423 notificaciones y 144 (34%) pancreatitis: sitagliptina (81), saxagliptina (7) vildagliptina (4), linagliptina (8), exenatida (37) y liraglutida (12).

Puntos prácticos a tener en cuenta:

1. Considerar los factores de riesgo de pancreatitis al prescribir fármacos que modifican la concentración plasmática de GLP-1, como son antecedentes de pancreatitis, litiasis biliar, alcoholismo, hipertrigliceridemia grave.
2. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente, sobre todo si se acompaña de vómitos o diarrea.
3. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender el tratamiento con estos fármacos y no se debe reanudar.
4. Notificar todas las sospechas de reacciones adversas asociadas a estos fármacos a la Unidad de Farmacovigilancia.

En **conclusión**, a la espera de la publicación de los informes de las agencias reguladoras, parece razonable utilizar estos nuevos

medicamentos con prudencia.

1. Cohen D. Reports of pancreatitis are 20-30 times more likely with GLP-1 drugs, analysis finds. *BMJ* 2013 Apr 23;346:f2607. doi: 10.1136/bmj.f2607.
2. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care*. 2006;29(2):471
3. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm>
4. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm>
5. Ficha técnica de Januvia®, Eucreas®, Trajenta®, Onglyza®, Byetta®, Victoza® disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>
6. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, Braun DK, Noel RA, Seeger JD. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Jun;13(6):559-66.

7. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, Clay RJ, Machotka SV, Kaufman KD, Goldstein BJ. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract*. 2010 Jun;64(7):984-90.
8. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2349-54.
9. Singh S, Change HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus. A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 534-539.
10. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-6

FINGOLIMOD (GILENYA®) Y ALTERACIONES CARDIACAS

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de 2 casos de alteraciones de la función cardíaca asociados a fingolimod, una taquicardia ventricular y un bloqueo AV de 2º grado.

Ninguno de los dos pacientes tenía antecedentes de patología cardíaca ni tomaba medicamentos bradicardizantes.

El primer caso se trata de una mujer de 37 años diagnosticada de esclerosis múltiple remitente recurrente que desde el 1997, año de inicio de la enfermedad, hasta el año 2006 presentó 9 brotes. En el año 2006 inicia mitoxantrona hasta junio de 2007, sin presentar ningún brote ni signos de actividad durante ese tiempo. En junio del 2012 presentó otro nuevo brote, se trató con corticoides i.v., pero al intentar retirararlos presentó un empeoramiento de la sintomatología. En septiembre/2012 inicia tratamiento con fingolimod; durante las 6h de monitorización mantiene frecuencias cardíacas normales, salvo una leve bradicardia a 48 lpm, al alta mantiene un ritmo sinusal a 70 lpm. El 7/10/2012 comienza a sentirse más cansada y ocasionalmente con sensación de mareo. En el estudio Holter-ECG realizado el 18/10/2012 se objetivan 2 episodios cortos de taquicardia ventricular. Se suspende el fingolimod.

El segundo caso es una mujer de 52 años con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recidivante desde 1996. Ha estado en tratamiento con interferón beta-1b, interferón beta-1a, azatioprina, mitoxantrona y acetato de glatiramer. En noviembre/2012 presentó un nuevo brote y se decidió iniciar tratamiento con fingolimod. Tras la administración de la primera dosis sufrió bradicardia sinusal asintomática hasta 50 lpm. Posteriormente, se detectó bloqueo A-V de 2º grado tipo Wenckebach, lo que obligó a suspender el fingolimod.

Comentario: El fingolimod, fue autorizado en la Unión Europea en marzo de 2011 y está indicado para el tratamiento de aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en los que la enfermedad es grave y de rápida evolución, o bien no ha respondido al tratamiento con interferón beta.

El inicio del tratamiento con fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y retraso de la conducción aurículo-

ventricular después de la primera dosis, incluyendo la aparición de bloqueo cardíaco ⁽¹⁾.

En enero de 2012, se inició en la Unión Europea una revisión del balance beneficio-riesgo de fingolimod. Esta revisión comenzó tras haberse producido varios casos de muerte y eventos cardiovasculares graves en pacientes que habían comenzado a tomar recientemente este medicamento. Tras la evaluación de toda la información disponible procedente de ensayos clínicos y notificación espontánea, se consideró que el balance beneficio-riesgo de fingolimod continúa siendo favorable, pero se reforzaron las medidas de monitorización de los pacientes tras la administración de la primera dosis del medicamento ⁽²⁾:

- Medir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cada hora, durante las 6 primeras horas posteriores a la administración de la primera dosis, siendo recomendable una monitorización electrocardiográfica continua durante este periodo.
- Prolongar el tiempo de monitorización más allá de las 6 horas, si el paciente presenta al final del periodo de las 6 horas la frecuencia cardíaca más baja de las observadas desde que se le administró la dosis del medicamento. Se debe prolongar hasta que la frecuencia se normalice y en cualquier caso al menos, durante 2 horas.
- Prolongar la monitorización al menos durante toda la noche, si durante las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod, el paciente presenta algunas de las siguientes condiciones clínicas: frecuencia cardíaca ≤ 45 lpm, intervalo QTc ≥ 500 msec, bloqueo AV (no preexistente) de 2º grado o superior.

Posteriormente, en enero 2013, las agencias reguladoras ampliaron las recomendaciones de monitorización en los pacientes a los que se les ha interrumpido el tratamiento, y a aquellos otros en los que, tras administrar la primera dosis de fingolimod, presenten bradiarritmia que precise de tratamiento farmacológico. En ambos casos se recomienda aplicar el mismo esquema de monitorización establecido para los pacientes a los que se les administra la primera dosis de fingolimod ⁽³⁾.

1. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con228756.pdf>

2. Nota informativa AEMPS. Fingolimod (Gilenya®): Conclusiones sobre la revisión del balance beneficio-riesgo. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_06-2012.pdf

3. Nota informativa AEMPS. Fingolimod (Gilenya®): Se amplían las recomendaciones de monitorización. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_01-2013-gilenya.pdf

MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL: TRIANGULO NEGRO (▼)

Recientemente se ha publicado la relación de medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼) en las páginas web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁽¹⁾ y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ⁽²⁾.

La nueva legislación sobre farmacovigilancia en la Unión Europea establece un seguimiento adicional de ciertos medicamentos, bien porque el medicamento es de reciente autorización (posterior a enero de 2011), porque es limitada la información disponible sobre su seguridad o tiene requisitos específicos de farmacovigilancia en su autorización ⁽³⁾.

Para su identificación estos medicamentos deben incorporar en la ficha técnica y prospecto (a partir del 1 de septiembre de 2013) el símbolo de un triángulo negro invertido (▼), acompañado de la leyenda "este medicamento está sujeto a seguimiento adicional", con el objetivo de fomentar entre los profesionales sanitarios y los pacientes la notificación de cualquier sospecha de reacciones adversas asociadas a los mismos.

Los medicamentos que están sujetos a un seguimiento adicional ⁽⁴⁾:

- si contiene un nuevo principio activo autorizado por primera vez en la UE después del 1 de enero de 2011;
- medicamentos biológicos, como las vacunas o los medicamentos derivados de plasma autorizados a partir de enero de 2011;
- medicamentos con autorización condicional (el laboratorio debe aportar más datos) o aprobados en circunstancias excepcionales (hay razones específicas por las que el laboratorio no puede aportar datos más exhaustivos);

1 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf

2 http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm

3 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142466.pdf

4 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf

- medicamentos para los que el laboratorio debe realizar estudios adicionales de seguridad con el fin de, por ejemplo, aportar más datos sobre el uso a largo plazo del medicamento o sobre un efecto adverso muy poco frecuente observado durante los ensayos clínicos.

Un medicamento se podrá incluir en el listado cuando reciba la autorización por primera vez o posteriormente en cualquier momento. Los principios activos nuevos y biológicos nuevos permanecerán en el listado durante 5 años, los medicamentos con autorización condicional/circunstancias excepcionales y los que requieran llevar a cabo estudios adicionales permanecerán en la lista hasta que se cumplan las condiciones exigidas.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA será el encargado de valorar el estatus del medicamento sujeto a seguimiento adicional, bien inclusión o exclusión de la lista.

Tras la publicación del primer listado de medicamentos sujetos a seguimiento adicional en abril 2013, éste es revisado mensualmente por el PRAC y publicado en la página web de la EMA ⁽¹⁾ y de la AEMPS ⁽²⁾.

Conclusión: El triángulo negro facilita la rápida identificación de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Se recomienda a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de efectos adversos con medicamentos que lleven el triángulo negro, de modo que cualquier información nueva pueda ser analizada eficientemente.

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

ANEXO II.
Artículos en revistas

Salgueiro ME, Jimeno FJ, **Aguirre C**, **García M**, Ordóñez L, Manso G. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España. Farm Hosp. 2013;37:65-71

REVISIÓN

La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España

M. Esther Salgueiro¹, Francisco J. Jimeno^{1,2,3}, Carmelo Aguirre⁴, Montserrat García⁴,
Lucía Ordóñez¹ y Gloria Manso^{1,2 *}

¹Centro de Farmacovigilancia de Asturias, Departamento de Medicina, Área de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo. ²Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA). ³Consultorio Periférico de Navelgas, Tineo, Servicio de Salud del Principado de Asturias. ⁴Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Hospital de Galdakao-Usansolo.

Resumen

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, integrado por los centros autonómicos de farmacovigilancia coordinados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se encarga del desarrollo en nuestro país del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. Aunque hasta ahora se solicitaba la notificación únicamente a los profesionales sanitarios, el entendimiento actual del papel de los pacientes en la relación clínica y la experiencia obtenida ya en otros países de nuestro entorno, han puesto de manifiesto la conveniencia de desarrollar sistemas de participación activa de los pacientes en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Así lo recoge además la nueva normativa europea en materia de Farmacovigilancia.

Direct reporting by patients of adverse drug reactions in Spain

Abstract

The Spanish Pharmacovigilance System for Medicinal Products for Human Use, integrated by regional centers of pharmacovigilance coordinated by the Spanish Agency for Medicines and Health Products, is responsible for developing the Program of Spontaneous Reporting of Suspected Adverse Drug Reactions in our country. Although, until now, reports were only requesting to health professionals, the current understanding of the role of patients in the clinical setting and the experience gained in other countries of our environment, have demonstrated the convenience of developing active participation systems to patients in the reporting of suspected adverse drug reactions. In addition, this is taking into account in the new European legislation on pharmacovigilance.

PALABRAS CLAVE

Pacientes; Notificación espontánea; Reacciones adversas a medicamentos

KEYWORDS

Patients; Spontaneous reporting; Adverse drug reactions

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gmanso@uniovi.es (Gloria Manso).

La Medicina y los enfermos

Hasta la segunda mitad del siglo XX, se consideró que el enfermo se encontraba en una situación de incapacidad que afectaba a su participación en el proceso de curación y que hacía imprescindible la intervención del médico. Los enfermos, lastrados e impedidos por su enfermedad, eran entendidos como sujetos pasivos necesitados de atención. Esta distribución de papeles definió en el pasado un modelo de relación médico-paciente paternalista¹. Si bien el papel protagonista de los individuos podía entreverse en algunos de los preceptos de las teorías médicas que se han sucedido, el reconocimiento efectivo de los deseos o la participación de esos individuos, era escaso o nulo. Incluso el término más moderno de pacientes, denota pasividad y falta de protagonismo².

El ejercicio de la medicina ha estado siempre presidido por principios éticos. Uno de ellos es el principio hipocrático *primum non nocere* que establece la evitación del daño innecesario y cuyo equivalente en la bioética actual es el principio de no maleficencia. Éste, junto con los de equidad o justicia, beneficencia y autonomía constituyen hoy los principios básicos de la ética médica³. El principio de autonomía es el de más reciente formulación y se refiere a la libertad que asiste a los pacientes a decidir sobre su propia enfermedad⁴. El fundamento del buen trato a las personas, y en particular a las personas enfermas, está anclado en profundas raíces filosóficas. Las formulaciones clásicas se encuentran en el imperativo categórico que estableciera Kant hace dos siglos: «trata a los seres humanos como un fin en sí mismos y no como un medio». El principio de autonomía recoge el derecho de los individuos a participar activamente en las decisiones que atañen a su salud, y en consecuencia a ser informados convenientemente para poder llevar a cabo esta actividad. Asociado a este principio se encuentra el concepto de respeto a la autonomía, esto es, el derecho a ser respetado como agente autónomo, lo que implica asumir el derecho de los pacientes a tener opiniones propias, a elegir y a realizar acciones basadas tanto en sus valores como en sus creencias personales. Implica no solo la obligación de no intervenir en los asuntos de otras personas, sino también la de asegurar las condiciones necesarias para que su elección sea autónoma.

La progresiva toma de conciencia de los derechos que asisten a los individuos y el mutuo respeto que esto conlleva ha aumentado la importancia del principio de autonomía y ha permitido alcanzar un equilibrio entre el principio paternalista de beneficencia y este nuevo principio que recoge el protagonismo de los pacientes⁵. De este modo se han ido desarrollando nuevos modelos de relación médico-paciente, o mejor, relación clínica, como el compartido y el informado, que se ajustan más a la ética y las circunstancias actuales y que son los requeridos por la sociedad en estos momentos^{6,7}. El primer

apoyo normativo a este cambio de mentalidad se produjo en 1973 con la publicación de la Carta de los Derechos del Paciente por la Asociación Americana de Hospitales⁸. Posteriormente, en España se publicó la Ley de la Autonomía del Paciente⁹. Ambos documentos recogen el derecho de los pacientes a recibir una completa información sobre su situación clínica y a elegir libremente entre las opciones terapéuticas posibles.

Los pacientes y la seguridad de los medicamentos

El término paciente (del latín *patiens*, *-entis*) tiene diversas acepciones. Significa el que padece o el que sufre, aunque también es paciente el que espera, el que usa de la paciencia; en este sentido se describiría la situación actual de las personas que esperan ser atendidas por el sistema sanitario no solo de una dolencia o de una enfermedad sino para cualquier intervención de índole preventiva. Se habla pues de pacientes enfermos reconociendo de manera implícita que no todos los pacientes están enfermos. También se habla con un sentido muy general de usuarios de la sanidad. Por tanto, desde el término único de enfermo se ha pasado a otros términos como pacientes o usuarios, incluso en algunos ámbitos, clientes, que recogen matices no solo del estado de las personas sino también de su relación con el médico y con el sistema sanitario^{10,11}. Aceptamos y utilizaremos en este artículo, la acepción amplia del término pacientes.

Aunque las mejoras aportadas por algunos avances médicos en el último siglo son indiscutibles, las voces que nos advierten de la excesiva medicalización de nuestra sociedad y de sus implicaciones sociales y económicas, van en aumento. Ya en 1976 Illich¹² advirtió de las graves consecuencias de la iatrogenesis clínica, entendida como el daño a los pacientes por tratamientos inseguros, tóxicos o inefectivos y iatrogenesis social, definida como los daños infligidos a la sociedad por la excesiva medicalización. La interpretación de Illich desde luego debe hacernos reflexionar, especialmente a la vista de la situación tres décadas después. En el metaanálisis de estudios prospectivos publicado por Lazarou et al¹³ en 1998 se estimó una incidencia global de efectos adversos graves asociados a medicamentos en pacientes hospitalizados del 6,7%. Un año después, la publicación del informe sobre errores médicos¹⁴ del Instituto de Medicina de Estados Unidos suscitó un gran interés y desencadenó nuevas iniciativas en relación con la seguridad clínica de los pacientes. En 2002, la Organización Mundial de la Salud aprobó la resolución WHA55.18¹⁵, que insta a los estados miembros a prestar la mayor atención posible al problema de la seguridad del paciente y en 2005 el Consejo Europeo en la Declaración de Varsovia¹⁶ sobre la seguridad de los pacientes aconseja desarrollar programas específicos en esta área e implicar a los ciudadanos en el proceso. La seguridad clínica de los

pacientes abarca aspectos tan variados como la prevención de infecciones, la identificación de sujetos y materiales y la detección y prevención de los errores de medicación, asociados o no a la presentación de efectos adversos.

De acuerdo con la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos¹⁷, la Farmacovigilancia «es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos». Gran parte de la información sobre seguridad de la que se alimenta la farmacovigilancia en España procede de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas procedentes de profesionales sanitarios¹⁸. Sin embargo, las circunstancias en las que se desarrolla actualmente la relación clínica y, sobre todo, la asunción voluntaria por parte de los pacientes de un papel activo en la curación de sus enfermedades, nos permiten considerar la posibilidad de recoger información directa de pacientes sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos^{19,20}. Esta iniciativa se está ya desarrollando en algunos países de nuestro entorno y, además, la nueva directiva europea en materia de farmacovigilancia²¹ recoge la necesidad de que los estados miembros desarrollen programas de farmacovigilancia que permitan la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos procedentes de los pacientes (tabla 1).

Situación actual de la Farmacovigilancia en España

La identificación de nueva información sobre la seguridad de los medicamentos y la cuantificación y valoración del riesgo asociado a su utilización, son objetivos primordiales de la farmacovigilancia²². Es bien sabido que el conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos es limitado en el momento de la autorización de comercialización, lo que

plantea la necesidad de establecer programas específicos de seguimiento de la seguridad de los medicamentos en las condiciones asociadas a la práctica clínica y a la exposición de un amplio número de pacientes²³.

En 1984 se comenzó a desarrollar en España una estructura coordinada de Centros Autonómicos de Farmacovigilancia conocida hoy como Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H)²⁴. Actualmente el SEFV-H está integrado por 17 Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, uno por cada Comunidad Autónoma, más 1 Centro Coordinador, ubicado en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²⁵. El método fundamental a través del cual el SEFV-H lleva a cabo sus funciones es el «Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, por profesionales sanitarios», comúnmente conocido como «Tarjeta Amarilla»²⁶. Actualmente este programa está implantado en 78 países, y las notificaciones de diferentes orígenes se integran dentro de un Programa Global de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuyo Centro Coordinador está ubicado en Uppsala (Suecia)²⁷. La tabla 2 recoge las reacciones adversas detectadas en el SEFV-H que han generado medidas reguladoras en el periodo 2000-2008²⁸.

En España las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos procedentes de profesionales sanitarios se registran en una base de datos nacional denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), que integra notificaciones procedentes de profesionales sanitarios, industria farmacéutica, referencias bibliográficas y estudios específicos. La notificación espontánea procedente de profesionales sanitarios es la principal fuente de información de que se alimenta esta base de datos. Sin embargo, la notificación espontánea procedente de profesionales sanitarios tiene algunos inconvenientes conocidos, siendo quizás el principal de ellos, la infranotificación²⁹⁻³², que se estima en torno al

Tabla 1. Apartados de la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que establece la necesidad de desarrollar sistemas de notificación directa por los pacientes de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos

Preámbulo	«(21) Las normas de la Unión sobre farmacovigilancia deben seguir basándose en el papel fundamental de control de la seguridad de los medicamentos que ejercen los profesionales sanitarios, y deben tener en cuenta que los pacientes también están bien situados para notificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Así pues, conviene facilitar tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, y poner a su disposición los métodos a tal efecto.»
Título IX, Capítulo 1, Artículo 102	«Los Estados miembros: a) Tomarán todas las medidas pertinentes para animar a pacientes, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios a notificar a la autoridad nacional competente las sospechas de reacciones adversas; para ello, las organizaciones de consumidores, pacientes y profesionales de la salud podrán participar según proceda; b) Facilitarán la notificación por parte del paciente proponiendo formatos de notificación alternativos, además de los formatos en línea»

Tabla 2. Reacciones adversas detectadas por el SEFV-H que han generado medidas reguladoras en el período 2000-2008 (Tomado de Aguirre et al²⁸)

Medicamento	Reacción adversa	Medida reguladora
Prepidil gel® (prostaglandina E2)	Coagulación intravascular diseminada	Modificación ficha técnica
Remicade® (infliximab)	Infección tuberculosa	Modificación ficha técnica (Advertencias)
Lipobay®, Liposterol®, Vaslip®, Zenas Micro® (cerivastatina)	Rabdomiolisis	Retirada
Sevrium® (tetrabamato)	Hepatotoxicidad y toxicidad cutánea	Retirada
Dutonin® Rulivan® (nefazodona)	Hepatotoxicidad	Retirada
Ethylol® (amifostina)	Reacciones dermatológicas	Modificación ficha técnica
Exolise®, extracto etanólico de camelia sinensis (té verde)	Hepatoxicidad	Retirada
Enema Casen®, Fosfoevac®, Fosfosoda®, Foslainco® (laxantes con alto contenido en fosfatos)	Hiperfosfatemia	Modificación ficha técnica
Inzitan®, Neurodavor plus® (corticosteroides con vitaminas del grupo B para administración parenteral)	Necrosis avascular de cabeza de fémur	Modificación de las condiciones de autorización
Agreal® (veraliprida)	Reacciones psiquiátricas y neurológicas	Retirada
Mio-relax®, Relaxibys® (carisoprodol)	Abuso y dependencia	Modificación ficha técnica
Protelos®, Osseor® (ranelato de estroncio)	Hipersensibilidad (síndrome DRESS)	Modificación ficha técnica
Acomplia® (rimonabant)	Reacciones psiquiátricas	Retirada

90%, es decir, que de cada 10 reacciones adversas a medicamentos ocurridas, 9 quedarían sin notificar; aunque esta baja tasa de notificación parece ser selectiva y afecta menos a las reacciones adversas graves³⁰ y a las asociadas a los medicamentos de reciente comercialización^{31,32}.

Aunque hasta ahora en España la notificación de reacciones adversas se solicitaba únicamente a los profesionales sanitarios, hace ya algunos años se inició en el ámbito médico-científico internacional un debate sobre la posibilidad de que fueran los propios pacientes los que informaran sobre las reacciones adversas que habían sufrido o sufrían como consecuencia de la utilización terapéutica de medicamentos^{33,34}. Los primeros estudios en este campo mostraron un alto grado de concordancia entre lo notificado por los pacientes como reacciones adversas asociadas a algunos antibióticos y la valoración de un panel de expertos³⁵, así como la utilidad de las notificaciones de pacientes a través de un servicio telefónico para recoger nueva información sobre medicamentos de reciente comercialización³⁶, lo que en farmacovigilancia se conoce como generación de señales.

La notificación directa por los pacientes de las reacciones adversas a medicamentos

La experiencia en otros países

Desde que en los años 60 se iniciara el Programa Global de la OMS de notificación espontánea por pro-

fesionales sanitarios, se han puesto también en marcha ocasionalmente en algunos países sistemas indirectos de notificación de reacciones adversas por pacientes. En estos sistemas indirectos las notificaciones son recogidas por organizaciones de consumidores o por profesionales sanitarios, en cuyo caso son revisadas y filtradas antes de su transferencia, y secundariamente se envían a las agencias reguladoras de medicamentos. Estos modelos de notificación son claramente diferentes de lo que se entiende por notificación directa por los pacientes. En el modelo de notificación directa por los pacientes, éstos informan utilizando formularios muy similares, si no idénticos, a los utilizados por los profesionales sanitarios y las notificaciones se envían directamente a los centros de farmacovigilancia o agencias reguladoras, que actúan con ellas de un modo similar a cómo lo hacen con las procedentes de profesionales sanitarios.

La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos se ha puesto ya en marcha en algunos países, utilizando diferentes modos de notificación³⁷⁻⁴⁴. El formato de envío y recepción de notificaciones más común es a través de una página web, que además es el método más práctico para automatizar posteriormente la información recibida. Sin embargo, dependiendo de las características de cada país, se aceptan también otros sistemas de notificación como el envío por correo postal de un formulario en papel, que se descarga desde una página web, o la notificación a través de una línea de teléfono gratuita. En la tabla 3 se ha resumido la situación

Tabla 3. Situación internacional actual de la notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos

País	Año de inicio	Modo de notificación	Aportación cuantitativa	Referencia
Estados Unidos	1993	Página web, correo postal, teléfono	Solo el 9 % de las notificaciones recibidas proceden de médicos, farmacéuticos o consumidores; el 91 % restante procede de la industria farmacéutica	38, 39, 41
Canadá	2003	Página web, correo postal, teléfono, fax	En 2008, la notificación por los pacientes suponía ya el 30 % del programa de farmacovigilancia canadiense	38, 39, 41
Países Bajos	2003	Página web	El 20% de las notificaciones de reacciones adversas que se recibieron entre 2004 y 2007 procedían de pacientes	37-42
Dinamarca	2003	Página web, correo postal, teléfono, fax	En 2007, las notificaciones de pacientes eran ya el 17% del total de notificaciones recibidas	38-41, 43
Italia	2004	Correo postal, teléfono	—	39, 41
Suecia	2006	Página web	—	38, 39, 41
Reino Unido	2007	Página web, correo postal, teléfono	El 19,8 % de las notificaciones recibidos entre 2005 y 2007 procedían de pacientes	38-41, 44
Noruega	2010	Página web	—	39, 41

internacional actual de la notificación directa por los pacientes de las reacciones adversas a medicamentos.

Recientemente se han publicado los resultados obtenidos en los primeros años de implantación de este método en los Países Bajos, Dinamarca y Reino Unido. Las principales diferencias entre las notificaciones procedentes de pacientes y las procedentes de profesionales sanitarios se recogen en la tabla 4.

Medawar y Herxheimer estudiaron las informaciones de pacientes sobre reacciones adversas asociadas a paroxetina⁴⁵ y posteriormente las compararon con las procedentes de profesionales sanitarios⁴⁶. De acuerdo con estos autores, las informaciones de los pacientes «son más ricas en sus descripciones de conductas y sentimientos que las que proceden de profesionales sanitarios y a menudo explican mejor la naturaleza, significado y consecuencias de las reacciones adversas a medicamentos». Diferencias en las notificaciones asociadas a antidepresivos procedentes de pacientes y profesionales sanitarios han

sido también observadas por otros autores⁴⁷. Posteriormente, Golomb et al⁴⁸ evaluaron las opiniones de los pacientes sobre cómo los médicos respondían cuando sus pacientes presentaban posibles reacciones adversas a medicamentos. Los pacientes informaban de que ellos, y no sus médicos, usualmente iniciaban la discusión sobre la posible relación entre el fármaco y los síntomas. Los médicos tendían más a negar que a afirmar la posibilidad de relación, incluso cuando se refería a síntomas bien conocidos asociados a la exposición a un medicamento.

Los resultados iniciales obtenidos con la notificación directa por los pacientes demuestran su capacidad para notificar las reacciones adversas de que son objeto ellos o sus familiares más próximos y muestran ciertas diferencias con los profesionales sanitarios en la valoración de esas reacciones adversas y también en el tipo de reacciones adversas notificadas, estableciendo la conveniencia de aceptar e integrar este tipo de notificaciones en los sistemas de farmacovigilancia actualmente en curso.

Tabla 4. Resultados publicados de notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos

País	Período de estudio	Notificaciones (n)	Diferencias al compararlas con las de profesionales sanitarios	Referencia
Países Bajos	2004-2007	2522	– Más reacciones adversas que comprometen la vida del paciente o causan discapacidad – Mas reacciones adversas «no recuperadas»	42
Dinamarca	2004-2006	695	– Más reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central, psiquiátricas y del aparato reproductor – Menos trastornos hematológicos y hepatobiliares	43
Reino Unido	2005-2007	5173	– Más reacciones adversas por notificación – Más fármacos sospechosos por notificación – Menos reacciones adversas causantes de hospitalización, que comprometan la vida del paciente o causen muerte	44

Además, aunque todos entendemos que obtener información sobre asociaciones entre fármacos y reacciones adversas previamente desconocidas es un objetivo prioritario de la farmacovigilancia, no debemos olvidar que conocer y evaluar convenientemente el impacto que esas reacciones adversas tienen en las vidas de las personas es un objetivo no menos importante, que en último término debería ser determinante de las posibles medidas reguladoras a desarrollar.

Algunas observaciones recientes^{49,50} han informado de un aumento de la notificación por pacientes tras la emisión de programas de televisión sobre algunos tratamientos farmacológicos, como las estatinas, lo que demuestra el deseo de colaborar de algunos pacientes. La gravedad de la reacción adversa y la necesidad de compartir experiencias fueron las principales razones para notificar que tenían los pacientes, de acuerdo con un estudio publicado recientemente⁵¹.

Su desarrollo en España

La Organización de Consumidores y Usuarios inició en 2010 un proyecto financiado por la AEMPS para la recogida a través de una página web⁵² de problemas relacionados con medicamentos. En 2011 el Centro de Farmacovigilancia de Andalucía ha iniciado ya la recepción de notificaciones directas por pacientes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y es previsible que en los próximos meses se desarrollen iniciativas similares en centros de farmacovigilancia de otras Comunidades Autónomas.

El formato de notificación que se solicitará preferentemente será la notificación a través de una página web, ya sea la propia de cada uno de los centros de farmacovigilancia implicados⁵³ o la página web de la AEMPS⁵⁴. Simultáneamente se habilitarán líneas de teléfono para la notificación de pacientes, y muy previsiblemente dadas las características de la utilización de internet en España⁵⁵, muy alta en jóvenes, pero baja en población de más de 65 años, se aceptarán también notificaciones por correo postal y fax. El formulario de notificación que se dispondrá para los pacientes recogerá la misma información que la que se solicita para los profesionales sanitarios, aunque se revisará su texto para evitar el lenguaje técnico y se incluirá un campo de texto libre en el que los pacientes pueden incluir comentarios, observaciones, o simplemente describir libremente la reacción adversa asociada a medicamentos que deseen notificar. Las notificaciones directas de pacientes se tratarán en los centros de farmacovigilancia siguiendo procedimientos de trabajo similares a los utilizados con las procedentes de profesionales sanitarios. Es nuestra intención realizar estudios comparativos entre las notificaciones de pacientes y profesionales sanitarios, para conocer las características de estas notificaciones en nuestro entorno y, en último término, para validar el método.

La farmacovigilancia en España ha alcanzado un importante grado de desarrollo y dispone de una estructura

de trabajo coordinado bien establecida. Creemos que la incorporación de las notificaciones de pacientes en este sistema no debería quedar simplemente en un método recolector adicional o una medida más para dar una imagen de apertura, que seguramente son objetivos de cierto interés. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos debería sobre todo servir para posibilitar la participación activa de los pacientes y para acercar la farmacovigilancia a la realidad a la que se enfrenta la población en el uso de los medicamentos.

Bibliografía

1. Lázaro J, Gracia D. La relación médico-paciente a través de la historia. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29:7-17
2. Laín P. El médico y el enfermo. 2ª ed. Madrid: Triacastela, 2003.
3. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4028B1_06_Belmont%20report.pdf
4. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica. Masson ed. 2002
5. Jovell AJ, Navarro Rubio MD, Fernández Maldonado L, Blancafort S. Nuevo rol del paciente en el sistema sanitario. *Aten Primaria*. 2006;38:234-7.
6. Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ*. 1999;319:780-2.
7. Meneu R. Participación de los pacientes en las decisiones sobre su asistencia sanitaria. *Rev Calidad Asistencial*. 2005;20:337-42.
8. American Hospital Association. A patient's bill of rights. 1973. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: http://www.patienttalk.info/AHA-Patient_Bill_of_Rights.htm
9. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica y reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
10. Herxheimer A. The role of consumers. *Therapie*. 2001;56:285-6.
11. Nebot Adell C, Baqués Cavallé T, Crespo García A, Valverde Caballero I, Canela-Soler J. La opinión de los usuarios como oportunidad de mejora en atención primaria. *Aten Primaria*. 2005;35:290-4.
12. Illich I. Medical Nemesis. 1976. Random House Inc. Pantheon Books
13. Lazarou J, Pomeranz BH. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
14. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To err is human: Building a Safer Health System. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (eds). National Academy Press. Washington D.C. 2000
15. Organización Mundial de la Salud. Resolución WHA55.18. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2002. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_18-sp.pdf
16. Consejo de Europa. La Seguridad del paciente: Un Reto Europeo. Varsovia, 13-15 Abril 2005. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: http://www.coe.int/t/dcr/summit/20050517_decl_varsovie_en.asp
17. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
18. Salgueiro ME, Gil MA, Jimeno FJ, Pérez B, Sainz M, Esteban C. La farmacovigilancia y los profesionales sanitarios. En: Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ (ed.). Universidad de Oviedo. 2010; pp 93-120. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: www.uniovi.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_07.pdf

19. Herxheimer A. Helping patients take responsibility for their own health. *Ann Int Med* 2001; 135:51-2.
20. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med*. 2010;362:865-9.
21. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010.
22. Härmärk L, van Groothest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:743-52.
23. Carvajal A, Prieto JR, Sánchez A, García Ortiz A. Farmacovigilancia. En: *Farmacoevidencia*. Carvajal A (ed). Universidad de Valladolid. 1993; pp 49-60.
24. Madurga M, Lázaro E, Martín-Serrano G, Quiroga MC. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: su historia en cifras. En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ (ed.). Universidad de Oviedo. 2010; pp 31-46. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: http://www.uniovi.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_03.pdf
25. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
26. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: *Principios de epidemiología del medicamento*. Laporte JR, Tognoni G (ed.). Masson-Salvat; 1993. pp 147-70. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/ca/pdf/publicacions/pem/cap8.pdf>
27. Edwards IR, Birriel C. WHO Programme. Global Monitoring. En: *Pharmacovigilance (second edition)* Mann R, Andrews E (ed.) Wiley & Sons, Ltd. 2007; pp 149-50.
28. Aguirre C, Tres JC, García M, Navarro C, Gomar MJ. Los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y el Comité Técnico del Sistema español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ (ed.). Universidad de Oviedo. 2010; pp 121-30. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: http://www.uniovi.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_08.pdf
29. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:177-81.
30. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimated based on a spontaneous reporting scheme and sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:483-8.
31. Martin RM, Kapoor V, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse reactions to newly marketed («black triangle») drugs in general practice: observational study. *BMJ*. 1998;317:119-20.
32. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385-96.
33. Edwards IR. Spontaneous reporting – of what? Clinical concerns about drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:138-41.
34. Herxheimer A, McPherson A, Miller R, Shepperd S, Yaphe J, Zieband S. Database of patient's experiences (DIPEX): a multimedia approach to sharing experiences and information. *Lancet*. 2000;355:1540-3.
35. Mitchell AS, Henry DA, Sanson-Fisher R, O'Connell DL. Patients as a direct source of information on adverse drug reactions. *Br Med J*. 1988;297:891-2.
36. Egberts TCG, Smulders M, de Koning FHP, Meyboom RHB, Leufkens HGM. Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *Br Med J*. 1996;313:530-1.
37. van Grootheste K, de Graaf L, de Jong-van den Berg L T W. Consumer Adverse Drug Reaction Reporting A new Step in Pharmacovigilance?. *Drug Saf*. 2003;26:211-7.
38. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge P A. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63:148-56.
39. Herxheimer A, Crombag R, Alves TL. Direct patient reporting of adverse drug reactions. *Health Action International*. 2010. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: http://www.haiweb.org/10052010/10_May_2010_Report_Direct_Patient_Reporting_of_ADRs.pdf
40. van Grootheste K, de Jong-van den Berg L T W. Patient's role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;4:363-8.
41. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC, Hazell L, Krksa J, Lee AJ, McLernon DJ, Murphy E, Shakir S, Watson MC. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess*. 2011;15:1-234.
42. De Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheste K. Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in the Netherlands Three Years of Experience. *Drug Saf*. 2008;31:515-24.
43. Aagaard L, Hougaard Nielsen L, Holme Hansen E. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions, A Retrospective Analysis of the Danish Adverse Drug Reaction Database from 2004 to 2006. *Drug Saf*. 2009;32:1067-74.
44. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L, Avery A. Adverse drug reaction reporting in the UK. A retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf*. 2010;33:775-88.
45. Medawar C, Herxheimer A. Paroxetine, panorama and user reporting of ADRs: consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int J Risk Saf Med*. 2002;15:161-9.
46. Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J Risk Saf Med*. 2003/2004;16:5-19.
47. Golomb B A, Mc Graw J J, Evans M A, Dismadale J E. Physician Response to Patient Reports of Adverse Drug Effects, Implications For Patient-Targeted Adverse Effect Surveillance. *Drug Saf*. 2007;30: 669-75.
48. van Geffen E C G, Van der Wal S W, van Hulten R, de Groot M C H, Egberts A C G, Heerdink E R. Evaluation of patients' experiences with antidepressants reported by means of a medicine reporting system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1193-9.
49. van Hunsel F, Passier A, van Grootheste K. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br Pharmacol Soc*. 2009;67:558-64.
50. van Hunsel F, van Puijenbroek E, de Jong-van den Berg L, van Grootheste K. Media attention and the influence on the reporting odds ratio in disproportionality analysis: an example of patient reporting of statins. *Pharmacoevidencia Drug Saf*. 2010;19:26-32.
51. van Hunsel F, van der Welle C, Passier A, van Puijenbroek E, van Grootheste K. Motives for reporting adverse drug reactions by patient-reporters in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:1143-50.
52. Organización de Consumidores y Usuarios. Adversia: notificación de problemas relacionados con los medicamentos. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: <http://www.ocu.org/adversia/>
53. Directorio de Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf
54. Página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
55. Uso de internet en España. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: http://www.n-economia.com/notas_alerta/pdf/ALERTA_NE_09-2008.PDF

Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, **García M, Aguirre C**. Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? Seizure. 2013;22(2):141-3.



Short communication

Antipsychotics and seizures: Higher risk with atypicals?

Unax Lertxundi^{a,*}, Rafael Hernandez^b, Juan Medrano^c, Saioa Domingo-Echaburu^d, Monserrat García^e, Carmelo Aguirre^e

^a Pharmacy Service, Red de Salud Mental de Araba, C/Alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Alava, Spain

^b Internal Medicine Service, Red de Salud Mental de Araba, Spain

^c Psychiatry Service, Red de Salud Mental de Araba, Spain

^d Pharmacy Service, OSI Alto Deba, Spain

^e Basque Pharmacovigilance Unit, Hospital de Galdakao-Usánsolo, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 May 2012

Received in revised form 17 October 2012

Accepted 18 October 2012

Keywords:

Antipsychotics

Seizures

Pharmacovigilance

ABSTRACT

Purpose: Almost all antipsychotics have been associated with a risk of epileptic seizure provocation. Among the first-generation antipsychotics (FGA) chlorpromazine appears to be associated with the greatest risk of seizures among the second-generation antipsychotics (SGA) clozapine is thought to be most likely to cause convulsions. This information is largely based on studies that are not sufficiently controlled. Besides, information about the seizure risk associated with newer antipsychotics is scarce. **Method:** The Pharmacovigilance Unit of the Basque Country (network of centers of the Spanish Pharmacovigilance System, SEFV) provided reporting data for adverse reactions (AR) from the whole SEFV to estimate the reporting odds ratio (ROR) for antipsychotics and seizures ("convulsions" as Single MedDra Query). Data was obtained from SEFV database from 1984 to the June 2011.

Results: The total number of convulsions reported for SGA was 169 (total reported AR 3.204). The number of convulsions reported for FGA was 35 (total reported AR 2.051). 94 convulsions were reported in association with clozapine (total AR 1.052). The ROR for SGA versus FGA was 3.2 (CI 95%: 2.21–4.63). The ROR for SGA excluding clozapine versus FGA was 2.08 (CI 95%: 1.39–3.12).

Conclusion: Our results show that SGA may pose a higher risk of seizures than FGA, mainly, but not only due to clozapine. This is line with recent studies suggesting that some SGA carried a higher average risk of electroencephalographic abnormalities than many FGA. Nonetheless, It is well known that spontaneous reports do not allow strong inferences about adverse drug effects, because differences in reporting fractions by time, drug or type of event are difficult or even impossible to distinguish from differences in the occurrence rates of adverse events. Still, we consider that the possibility of SGA carrying a higher risk of seizure induction than FGA warrants further research.

© 2012 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Almost all first- and second-generation antipsychotic drugs have been implicated in increasing the risk of epileptic seizures.¹ Antipsychotics are used for a wide range of conditions and may be indicated in people with epilepsy. In fact, several cross-sectional studies have demonstrated that psychotic disorder and other psychiatric conditions for which antipsychotics may be prescribed are more common among people with epilepsy than in the general population.² Indeed, it has been estimated that the overall prevalence of psychiatric disorders in patients with epilepsy is as high as 25% (psychosis affects 2–9% of patients) – and even higher in pharmacoresistant cases seen in specialized centers.³

Low starting doses, use of minimum effective doses and avoidance of unnecessary antipsychotic polypharmacy have been described as strategies which may lower the risk of seizure provocation associated with these drugs.⁴

Previous studies demonstrate that clozapine is associated with a clear, dose-dependent risk of seizure provocation and compared to other second-generation antipsychotics, appears to have the highest risk of seizure induction.⁵ Among first-generation antipsychotics, chlorpromazine seems to be associated with the greatest risk of provoking epileptic seizures. Risperidone, fluphenazine, haloperidol, molindone, pimozide and trifluoperazine seem to be the least likely antipsychotics to induce seizures.¹ Data about newer antipsychotics, such as aripiprazole, paliperidone and ziprasidone are scarce.^{6–7} As it was temporally withdrawn from the market, data about sertindole are also scant.⁸ Whether second-generation antipsychotics are safer than first-generation antipsychotics in terms of seizure induction is not known.

* Corresponding author. Tel.: +34 945 00 65 33; fax: +34 945 00 65 87.

E-mail address: Unax.lertxundietxebarria@osakidetza.net (U. Lertxundi).

Evidence supporting the notion that neuroleptic drugs lower the seizure threshold is based on studies that are not sufficiently controlled and typically report patients with other risk factors for seizures. Case reports, often complicated by polypharmacy and other risk factors for seizures, form a substantial portion of the available literature.

In order to find out if different antipsychotic drugs are associated with different risks of causing epileptic seizures, we studied data about antipsychotic-related epileptic seizures drawn from spontaneous reports to several Spanish and international pharmacovigilance databases.

2. Methods

2.1. Case/non-case method

The case/non-case method measures the disproportionality of combinations of a drug and a particular adverse drug report (ADR) in a pharmacovigilance database.⁹ This method can be used to generate safety signals. Cases are defined as reports of the ADR of interest and non-cases as all other reports of ADR. For each drug of interest, the association with the ADR was assessed by calculating an ADR reporting odds ratio (ROR) with its 95% confidence interval (CI).

2.2. Selection of cases and non-cases

Since 1984, all ADR reports sent spontaneously by health professionals have been entered into the Spanish Pharmacovigilance FEDRA database. The Pharmacovigilance Unit of the Basque Country (network of centers of the Spanish Pharmacovigilance System, SEFV) provided reporting data from the whole SEFV between 1984 and June 23rd, 2011 to estimate the reporting odds ratio (ROR). To identify cases of epileptic seizures we utilized the Standardized MedDRA Query (SMQ) “Convulsions”. SMQs are groupings of MedDRA terms, ordinarily at the preferred term level that relate to a defined medical condition or area of interest. This study relies on MedDRA version 14.1. Non-cases, used as controls, were all the remaining ADR reports recorded in the database during the same period. Drug exposition was defined by the presence in the report of the drug checked “suspect” according to the WHO (World Health Organization) criteria whatever the level of causality assessment. Subsequently, data from the European Pharmacovigilance database (Eudravigilance) and WHO Pharmacovigilance database (VigiBase) were also consulted for a confirmatory analysis.

2.3. Statistical analysis

Collected data were compared between reports defined as convulsions (cases) and all other reports in the database (non-cases). We calculated a reporting odds ratio (ROR) to compare risk of exposure to different drugs in cases and non-cases. RORs were given with their 95% confidence interval.

3. Results

Reports of suspected drug-related seizures and total number of adverse reports in FEDRA database are shown in Table 1.

Reporting odds ratio calculated from the data of Table 1 are shown in Table 2.

3.1. Data analysis from Eudravigilance and VigiBase: confirmatory analysis

Reporting odds ratio for antipsychotics and seizures in Eudravigilance (from 1984 to June 2011) are shown in Table 3.

Table 1

Reports of suspected drug-related seizures in FEDRA database, 1984–June 2011.

First generation antipsychotics (FGA)	Total number of adverse reports	Total number of convulsions
Chlorpromazine	101	4
Clotiapine	96	5
Fluphenazine	82	4
Haloperidol	465	5
Levomopromazine	186	4
Loxapin	3	0
Periciazine	20	0
Perphenazine	72	3
Pimozide	29	1
Pipothiazine	4	0
Sulpiride	668	4
Thioridazine	145	3
Tiapride	55	0
Tiopropazine	6	1
Trifluoperazine	39	1
Zuclopentixole	80	0
Total	2051	35
Second generation antipsychotics (SGA)	Total number of adverse reports	Total number of convulsions
Amisulpride	51	0
Aripiprazole	168	6
Clozapine	1052	94
Olanzapine	471	21
Paliperidone	77	1
Quetiapine	276	19
Risperidone	962	18
Sertindole	18	0
Ziprasidone	129	10
Total	3204	169

Table 2

Reporting odds ratio (ROR) for antipsychotics and seizures in FEDRA.

	ROR	CI 95%
SGA ^a vs. FGA ^b	3.2	2.21–4.63
SGA excluding clozapine vs. FGA	2.08	1.39–3.12
Clozapine + olanzapine + quetiapine vs. other SGA	4.65	3.19–6.80

^a Second generation antipsychotic.

^b First generation antipsychotic.

Table 3

Reporting odds ratio (ROR) for antipsychotics and seizures in Eudravigilance.

	Reported convulsions	Total reported adverse reactions
Second generation antipsychotics (SGA)	3,009	50,615
First generation antipsychotics (FGA)	402	9,025
ROR for SGA vs. FGA: 1.33 (1.20–1.48)		

Table 4

Reporting odds ratio (ROR) for antipsychotics and seizures in VigiBase.

	Reported convulsions	Total reported adverse reactions
Second generation antipsychotics (SGA)	5,412	80,300
First generation antipsychotics (FGA)	1,225	36,057
ROR for SGA vs. FGA: 2.03 (1.90–2.16)		

Reporting odds ratio for antipsychotics and seizures in the WHO Pharmacovigilance database¹⁰ (1968–February 2006) are shown in Table 4.

4. Discussion

We found that spontaneous seizure reports for second-generation antipsychotics are more frequent than for first-generation

antipsychotics. This is especially, but not only, due to clozapine. Olanzapine and quetiapine, both chemically related to clozapine, may carry a higher risk than expected.

Interestingly, our results are in line with one study carried out in 323 hospitalized patients which found that some atypical antipsychotics present a higher average risk of electroencephalographic (EEG) abnormalities than many typical neuroleptics.¹¹ The risk was greatest with clozapine and unexpectedly high with olanzapine, while risperidone was similar to standard high-potency neuroleptics. Quetiapine had a very low rate of EEG abnormality risk among the very few subjects who received this agent. Another study found that EEG changes were common with olanzapine doses of >20 mg.¹²

Although other variables such as dose, age, indication for which the antipsychotic was being used were not taken into account, the fact that the analysis of all three databases yielded similar results strengthens our conclusions.

On the other hand, several epidemiologic studies have found that psychiatric disease (including depression, anxiety disorders, bipolar disorder, and psychoses) is more frequent among people with epilepsy than in the general population.^{2,3} Thus, a deeper understating of the epileptogenic risk of individual antipsychotics is urgently needed.

4.1. Limitations

The case/non-case method can be a very useful method for assessing and detecting associations between a specific adverse drug effect and drug exposure in real conditions of use, because it is simple, quick and used data are already available. Nevertheless, it is important to recall that these disproportionality studies should only be considered as exploratory in the context of signal detection, as they do not allow quantification of the true risk. Indeed, differences in reporting fractions by time, drug or type of event are difficult or impossible to distinguish from differences in the occurrence rates of adverse events making make inferences from such data problematic.¹³

5. Conclusions

Our findings suggest that second-generation antipsychotics may carry a greater epileptogenic risk than first-generation antipsychotics, especially but not only due to clozapine. Olanzapine and quetiapine, both chemically related to clozapine, may carry a higher risk than expected. Thus, a cautious approach seems advisable when prescribing these drugs to patients with known risk factors for a lowered seizure threshold, including the combination with other drugs causing potential pharmacokinetic and/or pharmacodynamic interactions.

References

- Hedges D, Jepsson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today* 2003;**39**:551–7.
- Adelow C, Andersson T, Ahlborn A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology* 2012;**78**:396–401.
- Vuilleumier P, Jallon P. [Epilepsy and psychiatric disorders: epidemiological data]. *Revue Neurologique (Paris)* 1998;**154**:305–17.
- Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Safety* 2002;**25**:91–110.
- Allredge BK. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology* 1999;**53**:S68–S75.
- Liang CS, Yang FW, Chiang KT. Paliperidone-associated seizure after discontinuation of sodium valproate. A case report. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011;**31**:246–7.
- Arora M, Arndorfer L. EEG abnormalities in a patient taking aripiprazole. *Psychiatry (Edgmont)* 2007;**4**:18–9.
- Kasper S, Moller HJ, Hale A. The European Post-marketing Observational Sertindole Study: an investigation of the safety of antipsychotic drug treatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2010;**260**:59–68.
- Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011;**72**(6):905–8.
- Kumlien E, Lundberg PO. Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure* 2010;**19**:69–73.
- Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *American Journal of Psychiatry* 2002;**159**:109–15.
- Degner D, Nitsche M, Bias F, Ruther E, Reulbach U. EEG alterations during treatment with olanzapine. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2011;**261**:483–8.
- van der Heijden P, van Puijenbroek E, van Buuren S, van der Hofstede J. On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems: the influence of under-reporting on odds ratios. *Statistics in Medicine* 2002;**21**:2027–44.

Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soraluze A, **García M**, Ruiz-Osante B, **Aguirre C**. Domperidone in Parkinson's disease: a perilous arrhythmogenic or the gold standard? *Curr Drug Saf*. 2013;8(1):63-8.

Domperidone in Parkinson's Disease: A Perilous Arrhythmogenic or the Gold Standard?

Unax Lertxundi^{*,1}, Saioa Domingo-Echaburu^{*,2}, Amaia Soraluze³, Montserrat García⁴, Borja Ruiz-Osante⁵ and Carmelo Aguirre⁴

¹Pharmacy Service. Red de Salud Mental de Araba, C/alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz. Alava. Spain

²Pharmacy Service. OSI Alto Deba, C/Zaldibar s/n, 20500. Arrasate-Mondragon. Gipuzkoa. Spain

³Pharmacy Service. Red de Salud Mental de Araba, Spain

⁴Basque Pharmacovigilance Unit. Hospital Galdakao-Usánsolo, Spain

⁵University of the Basque Country, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Spain

Abstract: Domperidone, a dopamine antagonist that does not easily cross the blood–brain barrier, is considered the gold standard for treating gastrointestinal symptoms in patients with Parkinson's disease (PD) because the risk of developing extrapyramidal adverse effects is considered minimal.

On the other hand, cardiotoxicity related to domperidone is not a new issue. In fact, arrhythmias, sudden death and cardiac arrest were reported with high intravenous doses in the 80s. Concern about the cardiotoxicity of oral domperidone has arisen more recently after the publication of two case-control studies which have questioned domperidone's safety even further, especially in patients > 60 years and in doses > 30 mg/day.

Very little is known about domperidone's cardiac effects in patients with PD. In addition, pharmacoepidemiological data about specific antiemetic use in these patients is scarce, with almost anecdotal reports of inappropriate centrally acting antidopaminergic drugs like metoclopramide in the hospital setting. As a result, and even no cases of serious arrhythmias or sudden cardiac death associated with domperidone concerning patients with PD have been reported, no definitive conclusions can be drawn about its safety.

In conclusion, despite domperidone is still recognized as the first choice for treating gastrointestinal symptoms PD, doses above 30 mg/daily should only be considered with special caution taking into account its potential cardiotoxic effects.

Keywords: Domperidone, Parkinson disease, antiemetics, pharmacovigilance, QT interval, prokinetic.

INTRODUCTION

Domperidone is a benzimidazole compound with a molecular weight of 426 g/mol. It is structurally related to haloperidol and other butyrophenone neuroleptics rather than to benzamides like metoclopramide or cisapride [1] (Fig. 1).

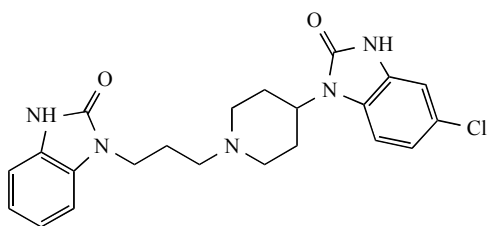


Fig. (1). Domperidone

PHARMACOKINETICS

Domperidone is rapidly absorbed following oral, intramuscular (IM) and rectal administration. Although absorption from the gastrointestinal (GI) tract is nearly complete, absolute oral bioavailability is only about 15% because of both incomplete absorption and extensive first-pass and gut-wall metabolism. Bioavailability is higher after IM administration (90%) [2]. Its oral bioavailability can decrease by increasing the pH of the stomach *via* antacid drugs [3]. Transdermal patches of domperidone are being investigated to surpass this issue [4].

Because of the affinity for GI tissue and the potential direct and local interaction with dopamine receptors in this region, therapeutic activity is present during the absorption phase despite its low bioavailability. At plasma concentrations reported following oral therapeutic doses, protein binding values lie around 90 %. It undergoes extensive first-pass metabolism by both GI and hepatic enzymes, mainly by CYP3A4 [2]. Studies *in vitro* suggest that other CYP isoforms contribute little to the biotransformation of the drug [5,6]. The main metabolic pathways following single oral doses in humans are hydroxylation and oxidative N-dealkylation, leading to two

*Address correspondence to these authors at the (Unax Lertxundi) Pharmacy Service. Red de Salud Mental de Araba, C/alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz. Alava. Spain; Tel: 0034 945 00 65 33; Fax: 0034 945 00 65 87; E-mail: Unax.lertxundietxebarria@osakidetza.net and (Saioa Domingo-Echaburu) Pharmacy Service. OSI Alto Deba, C/Zaldibar s/n, 20500. Arrasate-Mondragon. Gipuzkoa. Spain; Tel: 0034 943 03 53 00; Fax: 0034 943 03 53 14; E-mail: Saioa.domingoechaburu@osakidetza.net

inactive metabolites. Urinary excretion rates parallel the plasma concentration curves. In patients with severe renal dysfunction, the elimination half-life may increase from approximately 8 h to 20 h. Since renal clearance is a small portion of the total clearance, prolongation of urinary excretion should not occur with renal dysfunction [2]. Domperidone is also a substrate of P-glycoprotein [7, 8].

Following oral administration of a single dose of ^{14}C -domperidone to healthy subjects, 29% of the administered radioactivity was excreted in the urine and 44% was excreted in the faeces over a four-day collection period. Only 0.4% of the dose was excreted in the urine as unchanged drug; the oxidized metabolite, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazole-1-propionic acid, accounted for 16% of the radioactivity and its conjugates for 58%. Only 7% of the dose was measured as unchanged drug in the faeces; the hydroxylated metabolite accounted for 52% of the radioactivity [5].

Overall, when used within usual clinical dosage (≤ 80 mg/d) domperidone follows linear pharmacokinetics.

PHARMACODYNAMICS

Domperidone is a dopamine antagonist (blocking both D1 & D2 receptors) with antiemetic properties, indicated for the treatment of the dyspepsia that is often associated with delayed gastric emptying, gastro-oesophageal reflux, and oesophagitis [1, 9]. Its antiemetic activity comes as a result of the blockade of dopamine receptors in the chemoreceptor trigger zone, which is located outside the blood–brain barrier on the floor of the fourth ventricle. It also provides the short-term relief of symptoms in patients with dyspepsia or gastroesophageal reflux and prevents both nausea and vomiting associated with emetogenic chemotherapy and the gastrointestinal and emetic adverse effects of antiparkinsonian drugs [10].

Domperidone was, in fact, the result of a search that began in 1974 for an antiemetic compound that would act outside the blood–brain barrier and would, therefore, provide additional clinical usefulness and a wider safety margin than other drugs available at the time [10].

DOMPERIDONE AND PARKINSON'S DISEASE (PD)

PD develops as a result of the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and their fibers projecting into the neostriatum and globus pallidus, coupled with a relative increase in acetylcholine activity. Drug therapy is administered to correct the imbalance between these neurotransmitters, levodopa remaining as the mainstay of therapy. Nausea and vomiting are common adverse effects of levodopa and dopamine agonists. In patients with PD who have developed nausea and vomiting, antidopaminergic therapy might be needed. Thus, it is important to be aware of the potential pitfalls of prescribing antiemetic therapy in these patients. Metoclopramide, an agent used to treat gastroparesis and nausea, produces central dopamine blockade leading to a decrease in the effect of levodopa, worsening motor symptoms [11]. The recently actualized Beers criteria, a US set of criteria for good prescribing in the older patient, preclude the use of metoclopramide in PD [12].

In randomized single and double-blind studies, domperidone therapy prevented the GI and emetic effects associated with antiparkinsonian drugs [13–18]. In two of these studies [16,17], none of the patients in the domperidone group experienced nausea and vomiting as compared with 56% and 70% of those in the placebo groups. In a crossover study carried out in 15 patients taking levodopa, domperidone 10, 20 or 40 mg of given orally, intravenously or intramuscularly had a beneficial antiemetic effect [13]. The parkinsonism disability score decreased with an increase in the bioavailability of levodopa and in the initial rate of absorption.

Domperidone also improved gastric emptying and alleviated GI levodopa induced symptoms, including nausea, vomiting, anorexia, and abdominal bloating. There was also an associated improvement in gastric emptying which had been previously delayed by levodopa. The beneficial central effects of the antiparkinsonian drugs were not inhibited by domperidone, and no extra-pyramidal side effects attributable to domperidone were reported in any of these studies [18].

As domperidone does not easily cross the blood–brain barrier, the risk of developing extrapyramidal adverse effects is considered minimal. Therefore, nowadays it is considered the gold standard for treating GI symptoms in patients with PD [19]. Worldwide, domperidone is distributed as 10 mg tablets, but a liquid preparation and suppositories are available too. Suppository forms of the drug could be useful for patients with nausea and vomiting who may not need hospital admission but vomiting precludes any predictable absorption from the oral route [9].

Domperidone is available as a prescription medication in more than 50 countries and as a non-prescription medication in several countries in Europe, Asia and Latin America. On the contrary, it is not approved for use in the US [9].

The usual dose for adults for nausea and vomiting is 10–20 mg three or four times daily. It should not be used in the presence of GI haemorrhage, mechanical obstruction, or perforation of the GI track, where stimulation of GI motility represents a risk of exacerbating these conditions. It is also contraindicated in patients with a known intolerance to the drug as well as in patients with prolactinoma [11].

Otherwise, in a recent randomized cross-over study carried out in 18 hospitalized patients with PD, the coadministration of domperidone increased levodopa C_{max} and AUC by 1.5- and 1.3-fold, respectively [20]. The authors argued that this finding may be the real reason for no exacerbation of PD in concomitant administration of domperidone.

Domperidone has also been used to treat orthostatic hypotension in patients with PD [21], although evidence about its efficacy and security in this setting is still considered insufficient [22].

SAFETY

Some side effects of domperidone are a direct consequence of its dopamine antagonistic properties. Most of them are resolved spontaneously during continued therapy or are easily tolerated. Dry mouth, headache/migraine and

endocrinologic problems related to hyperprolactinemia appear to be the most troublesome. Hyperprolactinemia occurs due to blockade of endogenous dopamine in the pituitary, leading to mastalgia, galactorrhea, gynecomastia and menstrual irregularities. The somnolence and extrapyramidal side effects found in up to 10% of patients taking metoclopramide have not been reported with oral domperidone in adults. Gynecomastia in men is infrequently seen. Often, these side effects are more inconvenient than severe, and patients who benefit from the drug are generally willing to accept them [23].

Although it does not readily cross the blood brain barrier, there have been some cases of extrapyramidal problems with the drug, especially, but not only, in infants (in whom the blood-brain barrier is thought not to be fully mature) have rarely been reported [24-29]. Even a case of tardive dyskinesia has been reported probably related to domperidone [30].

DOMPERIDONE AND CARDIOTOXICITY

Domperidone, which possesses cardiac electrophysiological properties similar to those of class III antiarrhythmic agents, can prolong the QTc interval and predispose to ventricular arrhythmias. This effect seems to be more pronounced in the presence of hypokalemia [31].

A general recommendation is to obtain baseline electrocardiogram (ECG) and serum potassium prior to initiation of therapy with the drug. As with other class III antiarrhythmic agents, a QT interval of >450 ms in males and 470 ms in females on the baseline ECG or sustained hypokalemia should contraindicate domperidone therapy. A systematic review of domperidone's effects on the QTc interval can be consulted for further details [32].

Some authors propose an underlying mechanism: the inhibition of human ether-a-gogo-related gene (hERG), which encodes a delayed rectifier K⁺ current, leads to prolongation of the QTc interval [33]. Domperidone has been shown to inhibit the hERG current and to cause a significant prolongation of cardiac repolarization [31]. Domperidone is mainly metabolized *via* cytochrome P450 (CYP) 3A4 isoenzyme; *in vitro* data indicate that the concomitant use of drugs that significantly inhibit this enzyme may result in increased plasma concentrations of domperidone. Even though no effect on QTc was seen with oral domperidone as monotherapy, prolongation of the QTc interval could be expected when combined with potent CYP3A4 or P-glycoprotein inhibitors such as cyclosporin or verapamil.

A recent randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study carried out in 24 healthy subjects found that ketoconazole tripled the plasma concentrations of domperidone probably by inhibition of first pass metabolism by CYP3A4 in the intestine and the liver. The higher concentrations of domperidone increased QT interval, at least in men. Ketoconazole probably also contributed to the QT prolongation. The authors concluded that domperidone and ketoconazole should not be co-administered [34].

Cardiotoxicity related to domperidone is not a new issue. In fact, arrhythmias, sudden death and cardiac arrest were

reported with high intravenous doses in nine patients with cancer who were receiving chemotherapy. Although the manufacturer re-emphasized the appropriate dosage regimen, it withdrew the parenteral form of the drug in 1984 [35-41].

Concern about the cardiotoxicity of oral domperidone has arisen more recently. Prolongation of the QTc interval was documented in an infant during oral administration of domperidone, with resolution after discontinuation of the drug [42]. Domperidone has been reported to prolong QT interval by a mean of 14 ms in neonates of gestational age <32 weeks [43], but a more recent study, also in neonates, yielded a negative result [44].

From January 1985 to August 2006, Health Canada received nine domperidone-related case reports of heart rate and rhythm disorders including four cases of torsades de pointes (TdP), but information was insufficient to establish causality [45].

Information on domperidone and the risk of serious ventricular arrhythmia (SVA)/sudden cardiac death (SCD) from population-based studies is scarce. Two case-control studies from the Netherlands [46, 47] examined the relation of SCD or in-hospital cardiac arrest to exposure to non-cardiac QTc-prolonging medications. One study found an almost four-fold increased risk of out-of-hospital SCD among current users of domperidone [46]. The other study revealed an almost five-fold increased risk of in-hospital cardiac arrest among current users of domperidone [47]. Both studies focused on the broader category of QTc prolonging medications, and the comparison group was people not currently exposed to these medications. Unfortunately, cases and controls were not matched on individual medications by medical indication and no special adjustment was done to address confounding that might affect the estimates for individual medications.

In recent times, two case-control studies published during 2010 [48, 49] have questioned domperidone's safety even further.

A case-control study carried out in the Netherlands [48] looked at 1,304 cases of sudden cardiac death and 13,480 matched controls, of which ten cases were currently exposed to domperidone. The adjusted odds ratio (AOR) for a risk of sudden cardiac death in patients currently taking domperidone was 1.92 (95% CI: 0.78-4.73). Analysis by dose suggested higher risk for patients prescribed domperidone at doses >30 mg/day (AOR 11.4, 95% CI 1.99 to 65.2). The average (SD) age of the cohort of sudden death cases was 72.5 (14.1) years. In the Netherlands, where the study was conducted, domperidone is available over the counter; therefore, all exposures to domperidone might not have been captured.

A larger population-based nested case-control study from Canada [49] included 1,608 cases and 6,428 controls, of which there were 169 cases and 482 controls with exposure to domperidone. The average age for the cohort was 79.4 years (range 20 to 95, median age 82). Current domperidone use was associated with a 44% increase in the risk of the composite endpoint of serious ventricular arrhythmia/sudden cardiac death compared with current PPI (proton pump inhibitor) exposure, and a 59% increase compared with non-use of either medication after multivariable adjustment. The

PPIs were chosen as the comparison group to reduce the chance of confounding by indication that could occur when comparing users of a GI medication with non-users, and because of lack of evidence suggesting an association of the PPIs with cardiac arrhythmias. Stratified analyses by age and sex suggested a slightly higher risk for patients older than 60 years: OR 1.47 (95 % CI: 1.14–1.91) compared with those younger than 60 years: OR 1.23 (95 % CI: 0.32–4.76), although the 95% confidence intervals overlapped. In this study, information about smoking status and some specific triggers of drug-induced TdP, such as digitalis toxicity, hypokalemia, hyperkalemia, or hypomagnesaemia was not collected. The authors also acknowledged that no information about prescribed dose, actual use, nor medical compliance was collected either.

These studies share some limitations. In both of them, data on cases and controls were retrieved from databases. One of the main limitations is that the researchers were only able to examine if a prescription for domperidone was filled. Whether or not the individual was exposed to the medication was not confirmed.

In light of the new evidence, the Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) of the European Medicines Agency reviewed the risk of cardiac disorders associated with domperidone. They concluded that the summaries of product characteristics (SPCs) and package leaflets (PLs) of domperidone-containing products authorised in the EU should be modified in order to include information on the increased risk of serious ventricular arrhythmias or sudden cardiac death; particularly in patients older than 60 years or in patients taking daily doses of more than 30 mg. The need to use domperidone at the lowest effective dose in adults and children was also emphasized. Furthermore, the PhVWP recommended that the originator marketing authorisation holder should conduct an additional well-designed, high-powered epidemiological study to clarify the association between domperidone and cardiac disorders, with particular emphasis on dose relationship [50].

Subsequently, the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) in the UK [51], along with other drug regulatory agencies such as the Spanish Drug Agency [52] and the Health Canada [53] have published advice for healthcare professionals alerting these risks. They state that domperidone should be used at the lowest effective dose and with caution in patients with pre-existing risk factors such as: prolongation of cardiac conduction intervals (particularly QTc); significant electrolyte disturbances (hypokalemia, hypomagnesaemia); or underlying cardiac diseases such as congestive heart failure. They also recommended that it should be avoided in patients who are taking concomitant medication known to cause QTc prolongation.

DOMPERIDONE'S CARDIOTOXICITY IN PARKINSON'S DISEASE

Very little is known about domperidone's cardiac effects in patients with PD. The scant available information comes from small studies.

One study [54] was undertaken to evaluate the effect of domperidone on blood pressure and heart rate using 24 h

ambulatory recording in 10 patients with idiopathic PD treated with continuous infusion of apomorphine. The study showed that short-term administration of domperidone (2-5 days in a dose of 10 mg t.i.d.) increased blood pressure without causing nocturnal hypertension. Increased heart rate of 13 beats on average in the domperidone group induced was an unexpected finding of unclear clinical significance. The authors speculated that this effect might be due to blockade of presynaptic D₂-receptors selectively distributed on sympathetic nerve terminals innervating the sinus node. Such a mechanism might explain both their results as well as the finding in another study [55], displaying a trend of increased heart rate following domperidone administration in patients treated with L-dopa and bromocriptine.

As it is known, PD is clearly an age-related disease: it is rare in adults younger than 50 years and the prevalence increases with age, up to 4% in the highest age groups [56]. Thus, one could assume that almost all PD patients who are or will be treated with domperidone will very likely be older than 60 years, which leads to a greater cardiotoxicity risk. In addition the average age of the cohorts studied coincides more or less with the maximum incidence of PD, although the number of patients with PD included in the recently reported studies [48, 49] was not specified. On the other hand, some authors believe that its use in other settings (like as a galactagogue in breastfeeding healthy mothers, for example) is not in question, because of the demographic characteristics of the populations represented in the mentioned studies [57].

Nevertheless, as far as we know, no cases of serious ventricular arrhythmia or sudden cardiac death associated with domperidone concerning PD patients have been published. In addition, a search performed in the Spanish Pharmacovigilance Database (FEDRA) from 1984 to November 2012 showed two cases of arrhythmias, none of them occurring in PD patients.

Pharmacoepidemiological data about specific antiemetic use in patients with PD is scarce, with almost anecdotal reports of inappropriate centrally acting antidopaminergic drugs like metoclopramide and prochlorperazine in the hospital setting [58]. It is very likely that this kind of symptoms are better handled in the outpatient setting than in the hospital setting, especially if no neurology ward exists [59]. Other antiemetics, with different mechanism of action, such as 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃)-receptor antagonists (ondansetron), should also to be taken into account when treating or preventing nausea and vomiting in these patients. Nonetheless, the latter drugs lack prokinetic activity and unfortunately, there is an arrhythmogenic risk with ondansetron too [60]. In this scenario, treating gastrointestinal symptoms in PD patients remains a challenge.

In the future, a better understating of the genetics involved in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug will probably allow us to use it so that we can maximize its benefits while minimizing risks. In this sense, a recent published study [61] found that effectiveness and side-effects from domperidone may be influenced by patient-related factors including polymorphisms in genes encoding drug-metabolizing enzymes, drug transporters and domperidone targets. In the same line, a recent study

including patients taking domperidone for gastroparesis found that some single nucleotide polymorphisms were related to effectiveness of domperidone (KCNH2), efficacious dose (ABCB1), and side effects (promoter region of ADRA1D gene). Age was associated with a beneficial response to domperidone. If verified in a larger population, this information could be used to help determine which patients with gastroparesis might have a better response and in which patients the treatment should be avoided due to the risk of developing side-effects [61].

CONCLUSION

To sum up, although domperidone is still recognized as the gold standard for treating gastrointestinal symptoms in PD, doses above 30 mg/daily should be considered with special caution, taking into account its potential cardiotoxic effects. Additional research about antiemetic use and its safety in patients with PD is urgently warranted.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

PATIENTS' CONSENT

Declared none.

REFERENCES

- Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 429-40.
- Heykants J, Hendriks R, Meuldermans W, Michiels M, Scheygrond H, Reyntjens H. I. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. IV. The pharmacokinetics of intravenous domperidone and its bioavailability in man following intramuscular, oral and rectal administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1981; 6: 61-70.
- McCallum RW. Review of the current status of prokinetic agents in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 1008-16.
- Prabhu P, Shah S, Gundad S. Formulation development and investigation of domperidone transdermal patches. *Int J Pharm Investig* 2011; 1: 240-6.
- Meuldermans W, Hurkmans R, Swysen E, Hendrickx J, Michiels M, Lauwers W, Heykants J. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. III. Comparative study on the excretion and metabolism of domperidone in rats, dog and man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1981; 6: 49-60.
- Ward BA, Morocho A, Kandil A, Galinsky RE, Flockhart DA, Desta Z. Characterization of human cytochrome P450 enzymes catalyzing domperidone N-dealkylation and hydroxylation *in vitro*. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 277-87.
- Tsujikawa K, Dan Y, Nogawa K, *et al*. Potentiation of domperidone-induced catalepsy by a P-glycoprotein inhibitor, cyclosporin A. *Biopharm Drug Dispos* 2003; 24: 105-14.
- Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 1996; 97: 2517-24.
- Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(9): 2036-45.
- Champion MC, Hartnett M, Yen M. Domperidone, a new dopamine antagonist. *CMAJ* 1986; 135: 457-61.
- Lertxundi U, Peral J, Mora O, *et al*. Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 414-9.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
- Schindler JS, Finnerty GT, Towlson K, Dolan AL, Davies CL, Parkes JD. Domperidone and levodopa in Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 959-62.
- Langdon N, Malcolm PN, Parkes JD. Comparison of levodopa with carbidopa, and levodopa with domperidone in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 440-7.
- Pollak P, Gaio JM, Hommel M, Pellat J, Chateau R. Acute study of the association of bromocriptine and domperidone in parkinsonism. *Therapie* 1981; 36: 671-6.
- Agid Y, Pollak P, Bonnet AM, Signoret JL, Lhermitte F. Bromocriptine associated with a peripheral dopamine blocking agent in treatment of Parkinson's disease. *Lancet* 1979; 1: 570-2.
- Quinn N, Illas A, Lhermitte F, Agid Y. Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 1981; 31: 662-7.
- Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, Wooten GF, McCallum RW. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12: 952-7.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease 2010. [Accessed 24/05/12]. Available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/index.html>.
- Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, Iwaki H, Yabe H, Nomoto M. Coadministration of domperidone increases plasma levodopa concentration in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35(4): 182-4.
- Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 15; 22: 1543-9.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M *et al*. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 Suppl 3: S42-80.
- Sowers JR, Sharp B, McCallum RW. Effect of domperidone, an extracerebral inhibitor of dopamine receptors, on thyrotropin, prolactin, renin, aldosterone, and 18- hydroxycorticosterone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 869-71.
- Franckx J, Noel P. Acute extra-pyramidal dysfunction after domperidone administration: report of a case. *Helv Paediatr Acta* 1984; 39: 285-288.
- Nguyen J, Sibille G, Cazassus F, Baba N, Atallah A, Coriatt D. [Acute extrapyramidal manifestations caused by domperidone]. *Arch Pediatr* 2000; 7: 1131-2.
- Pellegrino M, Sacco M, Lotti F. [Extrapyramidal syndrome caused by moderate overdose of domperidone. Description of a case]. *Pediatr Med Chir* 1990; 12(2): 205-6.
- Meyboom RH, Huijbers WA. [Acute extrapyramidal movement disorders in young children and adults during administration of domperidone]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132(43): 1981-3.
- Steinherz R, Levy Y, Ban-Ami D, Shafir Y, Nitzan M. Extrapyramidal reactions to domperidone. *J Pediatr* 1986; 108: 630-1.
- Sol P, Pelet B, Guignard JP, Debontridder O. Extrapyramidal reactions due to domperidone. *Lancet* 1980; 2: 802.
- Roy-Desruisseaux J, Landry J, Bocti C, Tessier D, Hottin P, Trudel JF. Domperidone-induced tardive dyskinesia and withdrawal psychosis in an elderly woman with dementia. *Ann Pharmacother* 2011; 945: e51.
- Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Turgeon J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000; 102: 1883-5.
- Rossi M, Giorgi G. Domperidone and long QT syndrome. *Curr Drug Saf* 2012; 5(3): 257-62.
- Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, *et al*. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs:

- evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res* 2003; 58: 32-45.
- [34] Boyce MJ, Baisley KJ, Warrington SJ. Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(3): 411-21.
- [35] Cameron HA, Reyntjens AJ, Lake-Bakaar G. Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone. *Br Med J* 1985; 290: 160.
- [36] Bruera E, Villamayor R, Roca E, Barugel M, Tronge J, Chacon R. Q-T interval prolongation and ventricular fibrillation with i.v. domperidone. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 545-6.
- [37] Roussak JB, Carey P, Parry H. Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone. *Br Med J* 1984; 289(6458): 1579.
- [38] Giaccione G, Berletto O, Calciati A. Two sudden deaths during prophylactic antiemetic treatment with high doses of domperidone and methylprednisolone. *Lancet* 1984; 2(8415): 1336-37.
- [39] Joss RA, Goldhirsch A, Brunner KW, Galeazzi RL. Sudden death in a cancer patient on high-dose domperidone. *Lancet* 1982; 1(8279): 1019.
- [40] Osborne RJ, Slevin ML, Hunter RW, Hamer J. Cardiac arrhythmias during cytotoxic chemotherapy: y: role of domperidone. *Hum Toxicol* 1985; 4(6): 617-26.
- [41] Osborne RJ, Slevin ML, Hunter RW, Hamer J. Cardiotoxicity of intravenous domperidone. *Lancet* 1985; 2(8451): 385.
- [42] Rocha CMG, Barbosa MM. QT interval prolongation associated with the oral use of domperidone in an infant. *Pediatr Cardiol* 2005; 26(5): 720-23.
- [43] Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, Mounard J, Léké A. Effect of domperidone on QT interval in neonates. *J Pediatr* 2008; 153(5): 663-6.
- [44] Günlmez A, Babaog lu A, Arisoy AE, Türker G, Gökalep AS. Effect of domperidone on the QTc interval in premature infants. *J Perinatol* 2010; 30(1): 50-3.
- [45] Djelouah I, Scott C. Domperidone: heart rate and rhythm disorders. *Can Adverse React Newsl* 2007; 17(1).
- [46] Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, *et al.* Non-cardiac QTc prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26(19): 2007-12.
- [47] De Bruin ML, Langendijk PNJ, Koopmans RP, Wilde AAM, Leufkens HGM, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63(2): 216-23.
- [48] Van Noord Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Safety* 2010; 33(11): 1003-14.
- [49] Johannes C, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 Sep; 19(9): 881-8.
- [50] Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) October 2011 plenary meeting. [Cited 9/11/2012] Available from: www.ema.europa.eu/.../WC500117061.pdf.
- [51] MHRA Drug Safety Update. Domperidone: small risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. [Cited 1/6/2012]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON152725>.
- [52] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardiaco. 2011. [Cited 24/05/12]. Available from: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento/usoHumano/seguridad/2011/Ni-MUH_24-2011.htm.
- [53] Health Canada. Domperidone maleate—association with serious abnormal heart rhythms and sudden death (cardiac arrest)—for health care professionals. Ottawa, ON: Health Canada; 2012. [Cited 18/10/2012]. Available from: http://hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/domperidone_hpc-cps-eng.php.
- [54] Sigurdardóttir GR, Nilsson C, Odin P, Grabowski M. Cardiovascular effects of domperidone in patients with Parkinson's disease treated with apomorphine. *Acta Neurol Scand* 2001; 104(2): 92-6.
- [55] Merello M, Pirtosek Z, Bishop S, Lees AJ. Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease: effect of domperidone and apomorphine. *Clin Auton Res* 1992; 2(4): 215-9.
- [56] De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5(6): 525-35.
- [57] Bozzo P, Koren G, Ito S. Health Canada advisory on domperidone: Should I avoid prescribing domperidone to women to increase milk production? *Can Fam Physician* 2012; 58(9): 952-3.
- [58] Derry CP, Shah KJ, Caie L, Counsell CE. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *Postgrad Med J* 2010; 86(1016): 334-7.
- [59] Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Gonzalo-Olazabal E, Peral-Aguirregoitia J, Peña-Bandrés I. Inappropriate antidopaminergic drug use in Parkinson's disease inpatients. *Current Drug Therapy* 2012; 7(4): 164-9.
- [60] FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron). [Cited 1/6/2012]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm271913.htm>.
- [61] Parkman HP, Jacobs MR, Mishra A, Hurdle JA, Sachdeva P, Gaughan JP, Krynetskiy E. Domperidone treatment for gastroparesis: demographic and pharmacogenetic characterization of clinical efficacy and side-effects. *Dig Dis Sci* 2011; 56:115-24.

Lertxundi U, Palacios RH, Gutierrez FC, Domingo-Echaburu S,
García MG, Gómez CA. Levofloxacin-induced delirium in a patient
suffering from schizoaffective disorder and multiple sclerosis. Curr
Drug Saf. 2013 Jul;8(3):199-200.

Levofloxacin-Induced Delirium in a Patient Suffering from Schizoaffective Disorder and Multiple Sclerosis

Unax Lertxundi^{*1}, Rafael Hernandez Palacios², Fernando Cibrián Gutierrez², Saioa Domingo Echaburu³, Monserrat García García⁴ and Carmelo Aguirre Gómez⁴

¹Pharmacy Service, Red de Salud Mental de Araba, Spain

²Internal Medicine Service. Red de Salud Mental de Araba, Spain

³Pharmacy Service. Hospital Alto Deba, Spain

⁴Basque Pharmacovigilance Unit. Hospital de Galdakao-Usánsolo, Spain

Abstract: Levofloxacin induced psychiatric adverse effects are rare, although they can be serious. There are just five cases of fluoroquinolone-induced delirium published in the medical literature. To our best knowledge, none of them occurred in psychotic patients.

We report a case of a 38-year-old Caucasian man diagnosed with schizoaffective disorder and multiple sclerosis who developed delirium and visual hallucinations after initiating levofloxacin therapy. In psychiatric patients, suspecting levofloxacin could be responsible for the symptoms can be a diagnostic challenge, since they could be interpreted like worsening of the mental state as well.

Although levofloxacin-induced delirium is a rare adverse event, physicians should be aware of the occurrence of this serious, but potentially reversible CNS complication of levofloxacin, even in psychotic patients.

Keywords: Levofloxacin, delirium, multiple sclerosis, schizoaffective disorder.

INTRODUCTION

Fluoroquinolones have been implicated in the development of multiple side effects on the central nervous system (CNS), including headache, dizziness, restlessness, tremor, insomnia, hallucinations, convulsions, anxiety, and depression [1]. These adverse reactions seem to be dose-dependent and directly related to the concentration at the receptor site, and although the underlying mechanism is not fully understood, they may be related to interaction with both GABA and NMDA receptors [2].

Although levofloxacin induced psychiatric adverse effects are rare, they can be serious. There are just five cases of fluoroquinolone-induced delirium published in the medical literature: four with levofloxacin [3-6] and one with ofloxacin [7]. To the best of our knowledge, none occurred in psychotic patients.

Risk factors for neurotoxicity include renal insufficiency (excluding patients with dose adjustments), underlying CNS disease and increased CNS penetration of drugs.

We report the case of a 38-year-old Caucasian man diagnosed with schizoaffective disorder and multiple sclerosis who developed delirium and visual hallucinations after initiating levofloxacin therapy.

CASE REPORT

Mr. A was admitted to the Refractory Psychosis Unit of our institution in May 2009 due to an uncontrolled schizoaffective disorder. In addition to his mental illness, he had been diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis since 1993. No disease modifying therapy has been prescribed so far. His last relapses occurred in 2000 and 2007, presenting diplopia and extremity weakness. He received high dosage methylprednisolone with complete clinical resolution both times. Magnetic resonance imaging (MRI) performed in 2007 showed multiple infra- and supratentorial lesions without evidence of inflammatory activity. Moreover, he was hepatitis C positive (genotype 4).

At the time of the admission, he was taking the following drugs: escitalopram, valproic acid, pantoprazole, aripiprazole and clozapine.

After approximately 6 months, on 11TH January 2010, he developed respiratory symptoms (fever, cough and costal pain) suggesting pneumonia. Chest X-ray demonstrated a left basal infiltrate. Blood O₂ saturation was 97%.

A complete blood count and metabolic panel was consistent with infection: white blood cell count: 20.400/ml, globular sedimentation rate= 106 mm/h and C-reactive protein= 261.4 mg/l. Renal function was within normal values, with estimated creatinine clearance > 70 ml/min. Hepatic transaminases were elevated but stable in the context of his chronic hepatitis C infection. Legionella and pneumococcal urinary antigens tested negative.

^{*}Address correspondence to this author at the Pharmacy Service. Red de Salud Mental de Araba, C/alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz. Alava. Spain; Tel: 0034 945 00 65 33; Fax: 0034 945 00 65 87; E-mail: Unax.lertxundietxebarria@osakidetza.net

Empirical treatment was prescribed, according to our current protocol: oseltamivir 75 mg BID PO and levofloxacin 500 mg BID PO the first day followed by 500 mg/day PO. Oseltamivir was stopped after only three tablets, on receiving a negative test for PCR influenza-A H1N1 in a pharyngeal swab.

On early morning of 14th of January (the third day of levofloxacin therapy), he was disoriented to time, place, and person and described visual hallucinations of his father, who was not present. Neurological exploration was normal with an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 0.0.

The same day, following re-evaluation by the internal medicine service, levofloxacin was stopped and amoxicillin/clavulanic acid was commenced. Following this, psychiatric symptoms resolved completely within 24 hours. Pneumonia also resolved successfully with the new antibiotic treatment.

The case was reported to the Basque Centre of Pharmacovigilance, where an objective causality assessment using the modified Karch-Lasagna probability scale [8] (the official method of the Spanish Pharmacovigilance System) suggested that psychiatric symptoms were probably related to levofloxacin.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first case of levofloxacin-induced delirium with psychotic features in a patient diagnosed with schizoaffective disorder. In psychiatric patients, identifying the cause of a mental state deterioration of a patient on levofloxacin can result a diagnostic challenge, since it could also be due to deterioration of the underlying psychiatric pathology or the underlying physical illness.

However, in this case, the delirium did not occur the initial phase of pneumonia, but appeared later when the patient was afebrile and clinically improving, and it resolved rapidly after levofloxacin withdrawal, without any change in psychiatric management. The symptoms were therefore attributed to levofloxacin, given the absence of other evidence for metabolic derangement, toxic ingestion, multiple sclerosis relapse [9] or systemic organ failure.

This time course is consistent with previous reports [3-6], in which symptoms appeared early in the course of the treatment (3rd day), and completely resolved rapidly following quinolone withdrawal.

The mechanisms underlying levofloxacin-induced delirium remain to be elucidated. One other possibility raised in the literature is reduction of the seizure threshold through competitive binding of fluoroquinolones to the GABA-A receptor. Indeed, there are isolated reports of abnormal electroencephalograms (EEGs) in patients receiving

levofloxacin therapy. In psychiatric patients, it is possible that quinolone-induced non-convulsive status epilepticus (NCSE) could contribute to adverse psychiatric reactions like delirium. This could have been particularly relevant in our patient, who was additionally both suffering from multiple sclerosis and taking clozapine, which are both associated with increased risk of seizures [10,11]. Unfortunately, in this case, the patient's delicate psychiatric state prevented transfer to a general hospital bed, and further diagnostic workup (including CT/MRI, lumbar puncture, and EEG) could not be performed in our setting, with the result that diagnosis remained clinical rather than definitive.

Although levofloxacin-induced delirium is a rare adverse event, physicians should be aware of the occurrence of this serious, but potentially reversible CNS complication of levofloxacin, even in psychotic patients.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

REFERENCES

- [1] Tomé AM, Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf* 2011; 34: 465-88.
- [2] Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy* 2001; 47: S9-S14.
- [3] Hakko E, Mete B, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R, Mert A. Levofloxacin-induced delirium. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 158-9.
- [4] Slobodin G, Elias N, Zaygraikin N, Sheikh-Ahmad M, Sabetay S, Weller B, Odeh M. Levofloxacin-induced delirium. *Neurol Sci* 2009; 30: 159-61.
- [5] Kiangkitiwan B, Doppalapudi A, Fonder M, Solberg K, Bohnert B. Levofloxacin-induced delirium with psychotic features. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 381-3.
- [6] Pires A, Mariz J, Esperanca S, Rua A. Levofloxacin-induced acute psychosis in an elderly man. *Annals of Long-Term Care* 2011; 19: 37-39.
- [7] Fennig S, Mauas L. Ofloxacin-induced delirium. *J Clin Psychiatr* 1992; 53: 137-8.
- [8] Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. *Principios de epidemiología del medicamento*, 2^a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993. p. 147-70.
- [9] Sarisoy G, Terzi M, Gümüş K, Pazvantoğlu O. Psychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 134-40.
- [10] Hedges D, Jepsson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: A review. *Drugs Today* 2003; 39: 551-557.
- [11] Vincent A, Crino PB. Systemic and neurological autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 3): 12-7.

García M, Ruiz B, **Aguirre C**, Etxegarai E, Lertxundi U. Eosinophilia associated with bupropion. Int J Clin Pharm. 2013 Jun 12. DOI 10.1007/s11096-013-9803-y.

Eosinophilia associated with bupropion

Montserrat García · Borja Ruiz · Carmelo Aguirre ·
Esther Etxegarai · Unax Lertxundi

Received: 7 November 2012 / Accepted: 1 June 2013
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2013

Abstract

Case (description) A 48-year-old woman started treatment with bupropion 150 mg once daily for depressive symptoms. After 19 days she presented to her family physician complaining of myalgia and non-productive cough. The physical examination was normal and laboratory investigations showed an eosinophil count of $4.7 \times 10^9/L$ (0–0.5). The results of a basal test before to bupropion intake were within normal range including eosinophils ($0.2 \times 10^9/L$). After ruling out other causes of eosinophilia, the physician decided to gradually discontinue bupropion, and a marked decrease in absolute eosinophil count was subsequently observed.

Conclusion To the best of our knowledge, this is the third published case of bupropion-related eosinophilia. Although, in light of the case presented, the prevalence of this adverse effect seems to be low, an awareness that bupropion can be a potential cause of eosinophilia may lead to the avoidance of unnecessary diagnostic tests or referral to other specialists.

Keywords Antidepressants · Bupropion · Depression · Eosinophilia

Impacts on practice

- Bupropion is a widely prescribed drug for both smoking cessation and depression and may rarely cause haematological reactions.
- When treating a patient with eosinophilia, health care professionals should be aware of the possibility that bupropion can cause eosinophilia so as to avoid unnecessary diagnostic tests or referral to other specialists.

Introduction

Bupropion is a relatively weak norepinephrine and dopamine neuronal uptake inhibitor that is indicated for the treatment of major depressive disorder, including seasonal affective disorder and smoking cessation. The most frequent adverse reactions described in the summary of product characteristics are insomnia, dry mouth, nausea, diarrhoea and anxiety, with haematological reactions being classified as rare [1]. In this regard, although leukopenia is the most commonly reported haematological reaction in clinical trials and post-marketing experience, its clinical significance has not been established [2]. Only two cases involving bupropion and eosinophilia have been published to date [3, 4]. We describe here a further probable case of bupropion-related eosinophilia.

Case description

We present a 48-year-old woman with no significant medical history who was not receiving any pharmacological treatment.

M. García · B. Ruiz (✉) · C. Aguirre
Basque Country Pharmacovigilance Unit, Hospital
Galdakao-Usansolo, Barrio Labeaga s/n, 48960 Galdakao,
Bizkaia, Spain
e-mail: farmacovigilancia@osakidetza.net

B. Ruiz · C. Aguirre
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
University of Basque Country, Leioa, Spain

E. Etxegarai
Txurdinaga Health Center, Bilbao, Spain

U. Lertxundi
Pharmacy Service, Araba's Mental Health Network,
Vitoria-Gasteiz, Spain

She consulted with her family physician complaining of depressive symptoms. The physician interpreted the case as adjustment disorder with high anxiety and referred the patient to a psychiatrist, who diagnosed depression and prescribed bupropion 150 mg/day on 09/03/2012. After taking the drug for 19 days, the patient presented to her family physician again complaining of myalgia and non-productive cough. The blood test ordered 5 days later showed haemoglobin 11.7 g/dL (reference range 12.1–16), white blood count $12.6 \times 10^9/L$ (4.5–11) with neutrophils $4.7 \times 10^9/L$ (2.0–5.0), lymphocytes $2.4 \times 10^9/L$ (1.3–2.9), monocytes $0.8 \times 10^9/L$ (0–0.8), eosinophils $4.7 \times 10^9/L$ (0–0.5) and basophils $0.1 \times 10^9/L$ (0–0.2). The results of all basal blood tests performed in the previous 9 months were within normal range including eosinophils: ($0.2 \times 10^9/L$).

A comprehensive physical examination, paying special attention to skin, soft tissues, lungs, liver and spleen, and a complete patient interview regarding diet, drug and toxic exposure was performed. In addition, the family physician asked the Basque Country Pharmacovigilance Unit about the possibility of bupropion being responsible for the eosinophilia. Considering all the information gathered, bupropion appeared to be the most probable cause of eosinophilia. Consequently, she decided to discontinue bupropion gradually: the patient started taking the drug on alternate days, with treatment terminating on 27/04/2012. The blood test repeated 1 month after the final dose showed a significant decrease in eosinophil count (from 4.7 to $1 \times 10^9/L$). The myalgia and non-productive cough reported by the patient also disappeared after she gradually stopped taking the drug.

Discussion

Eosinophilia is characterised by an increase in the production and accumulation of eosinophils in tissues and peripheral blood and can be defined as mild (0.5 – $1.5 \times 10^9/L$), moderate (1.5 – $5 \times 10^9/L$) or severe ($>5 \times 10^9/L$). The term “hypereosinophilia” refers to eosinophil levels higher than $1.5 \times 10^9/L$, which can be associated with organ or tissue damage, irrespective of the underlying cause [5].

Eosinophilia has been described to be caused by the administration of various drugs, with penicillins, sulfonamides, allopurinol, phenytoin, carbamazepine and gold being the most commonly reported [6]. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome, characterised by fever, cutaneous eruption, hypereosinophilia and internal organ involvement, has also been described. The drugs most commonly involved in DRESS syndrome are carbamazepine and allopurinol, although other drugs have also been implicated [7].

A literature review (Medline 1966–October 2012 and Embase 1980–October 2012) found only two cases of

bupropion-related eosinophilia [3, 4], one of which also progressed with DRESS syndrome [4]. Up to October 2012 (in the European Economic Area), there were 1875 cases of individual patients with suspected adverse drug reactions for bupropion in EudraVigilance, the adverse drug reaction database of the European Medicines Agency, only one of which referred to a case of hypereosinophilia. This was a 25-year-old patient who developed a vascular-type toxic skin eruption, with swelling and lesions of the buccal mucous membrane, hypereosinophilia and increase of C-reactive protein, approximately 12 days after starting treatment with bupropion. The only case of bupropion-associated eosinophilia in the Australian Database of Adverse Event Notifications concerns a 37-year-old woman who also suffered from hepatitis, lymphadenopathy, urticaria and facial oedema [8].

In our case, the time sequence, absence of other causes of eosinophilia and decrease in eosinophil count after discontinuing bupropion suggest that this drug may be responsible for the eosinophilia. However, the mechanism whereby the patient developed eosinophilia remains unknown. An assessment of the causality of this adverse event using the Naranjo algorithm [9] gave a score of 5, which corresponds to a “probable” causal relationship between bupropion and the adverse drug reaction. Therefore, although it cannot be categorically ruled out that eosinophilia was due to other causes; it seems likely that it was caused by bupropion.

It should be noted that the physician’s decision to stop bupropion treatment avoided further unnecessary examinations to determine the cause of the eosinophilia. This haematological finding may be a sign of various neoplastic disorders, infectious diseases and allergic diseases. In this regard, if the eosinophilia had persisted because the drug had not been withdrawn it seems reasonable to think that a comprehensive diagnostic protocol would have been carried out. As such, during the initial diagnosis of patients with eosinophilia, routine studies to assess haematological status (including platelet count and prothrombin time/activated partial thromboplastin time), studies to assess organ function (liver function tests, renal function tests, urinalysis, chest X-ray or computed tomography, electrocardiogram), markers of inflammation (C-reactive protein/erythrocyte sedimentation rate) and immunological status (quantitative immunoglobulins and IgE) should be carried out alongside the pharmacological history and complete physical examination [10]. Referrals to other specialists are also likely to have been avoided.

Conclusion

In light of this case and the literature review performed, bupropion can be considered a rare cause of eosinophilia.

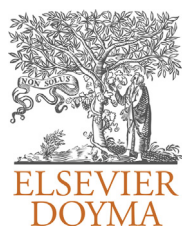
However, since the mechanism whereby bupropion induces eosinophilia remains unknown, the symptoms are usually mild and the main outcome can only be detected with a blood test, it appears difficult to associate this drug with the adverse drug reaction. Consequently, although the prevalence of bupropion-induced eosinophilia seems to be low, it may well have been underestimated. Despite this, until further studies are undertaken to assess the real incidence and the pathophysiological mechanism of this adverse drug reaction, health care professionals should be aware of the possibility that bupropion can cause eosinophilia in order to avoid unnecessary diagnostic tests or referral to other specialists.

Conflicts of interest None.

References

1. Product Information: WELLBUTRIN® (bupropion). Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline. <http://www.pdr.net/drug>
2. Bupropion. DRUGDEX System. Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex. Accessed 19 Dec 2012.
3. Malesker MA, Soori GS, Malone PM, Mahowald JA, Housel GJ. Eosinophilia associated with bupropion. *Ann Pharmacother*. 1995; 29:867–9.
4. Bagshaw SM, Cload B, Gilmour J, Leung ST, Bowen TJ. Drug-induced rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with bupropion administration. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:572–5.
5. Weller PF. Approach to the patient with eosinophilia. In: Mahoney DH, Bochner BS, editors. *UpToDate*. UpToDate: Waltham, MA; 2012.
6. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes. *Adv Hematol*. 2009. doi:[10.1155/2009/495863](https://doi.org/10.1155/2009/495863).
7. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011;124(7):588–97.
8. Australian Database of Adverse Event Notifications. www.tga.gov.au/daen/daen-entry.aspx. Accessed 19 Dec 2012.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–45.
10. Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Semin Hematol*. 2012;49(2):149–59.

Aguirre C, García M, Etxebarria A. Respuesta a Idaptan (trimetazidina): la panacea. Aten Primaria 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.04.011>.



Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



CARTA AL DIRECTOR

Respuesta a Idaptan® (trimetazidina): la panacea

Response to Idaptan® (trimetazidine): The panacea

Sr. Director:

Hemos leído con interés la carta al director de Sempere Manuel M et al.¹. Su relato en relación a trimetazidina y actuación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comienza en junio de 2012. Sin embargo, consideramos útil para los lectores informar que bastantes años antes de dicha fecha, la AEMPS ya tuvo noticias negativas en España sobre la seguridad de este medicamento. Así, en la reunión de 19 de mayo de 2004, el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), órgano de coordinación de la AEMPS y las comunidades autónomas en farmacovigilancia², trató entre otras la señal de trimetazidina y parkinsonismo, aprobándose que la señal se presentara al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) (órgano máximo asesor en farmacovigilancia de la AEMPS), lo que se realizó el 6 de octubre de 2004, dando audiencia al laboratorio fabricante (Servier), tal y como dispone el procedimiento español. La señal procedía de un neurólogo, J.F. Martí Massó^{3,4}. El acuerdo adoptado por el CSMH, que fue trasladado a la AEMPS y esta ejecutó, fue el de restringir las indicaciones de trimetazidina exclusivamente a angina de pecho y limitar las indicaciones ORL, eliminando las indicaciones en oftalmología. A este respecto cabe señalar que por aquellas fechas se consideraba que el 60% del consumo era en indicaciones ORL, 11% en oftalmología, 4% en cardiología y 25% en otras indicaciones, lo que corrobora el apodo de panacea mencionado en la carta de Sempere Manuel et al. Además, se modificaron las fichas técnicas en los apartados de advertencias y reacciones adversas advirtiendo del riesgo de parkinsonismo. Posteriormente, se publicó la existencia de casos similares en Francia⁵. Sin embargo, tal y como describen acertadamente los autores, aún habrían de pasar varios años hasta que una agencia reguladora de medicamentos, precisamente la francesa, país en que radica la sede central del laboratorio fabricante, y no la española, que había sido la primera en tener datos, pidiera a la Agencia Europea del Medicamento un posicionamiento al respecto. Finalmente, se ha mantenido su indicación en angina de pecho, como

terapia de 2.ª línea, eliminándose las indicaciones ORL, como ya antes se habían eliminado las oftalmológicas.

Este largo y tortuoso camino ilustra la situación de medicamentos con largos años en el mercado, los cuales se aprobaron cuando los requerimientos reguladores eran más laxos, con indicaciones universales (sin documentación que la avale), ante los que una agencia reguladora de medicamentos solo puede actuar por razones de seguridad y que sin embargo no disponen de información suficiente, debido a la elevada infranotificación. Compárese al respecto que según datos de una sola provincia (la misma del neurólogo), a partir de datos de prescripción con cargo al sistema público de salud, se estimaba en casi 2.500 los pacientes expuestos a trimetazidina en 2003 y, sin embargo, en la base de datos del SEFV únicamente había en esa fecha 82 notificaciones de sospecha de efectos adversos en toda España. ¿Es creíble que en 19 años solo 82 personas hubieran presentado efectos adversos relevantes a trimetazidina?

Compartimos lo dicho por los autores respecto a que «los pacientes y los profesionales sanitarios necesitan de administraciones y de agencias reguladoras de medicamentos que no permitan la comercialización y subvención (pública) de fármacos ineficaces» y aún añadiríamos nosotros... y que actúen de forma más ágil ante las evidencias de su inseguridad. No obstante, los profesionales sanitarios también tenemos nuestra parte de responsabilidad, primero prescribiendo medicamentos con eficacia contrastada y, segundo, notificando las reacciones adversas que diagnosticamos.

Financiación

Ninguna.

Bibliografía

1. Mara Sempere M, Roth Damas P, González Perales JL, Palop Larrea V. Idaptan® (trimetazidina): la panacea. *Aten Primaria*. 2013;45:226-7.
2. RD 1344/2007, de 11 de octubre, de farmacovigilancia. BOE n.º 262, de 1 de noviembre de 2007.
3. Martí Massó JF, Martí I, Carrera N, Poza JJ, López de Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie*. 2005;60:419-22.
4. Martí Massó JF. Trimetazidine-induced parkinsonism. *Neurologia*. 2004;19:392-5.

5. Sommet A, Azaïs-Vuillemin C, Bagheri H, Rascol O, Montastruc JL. Trimetazidine: a new cause for drug-induced parkinsonism? *Mov Disord*. 2005;20:1080–1.

Carmelo Aguirre^{a,*}, Montserrat García García^b
y Ainhoa Etxebarria Aretxaga^b

^a *Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Hospital Galdakao-Usansolo, Universidad del País Vasco, Leioa, España*

^b *Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, España*

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos:

carmelo.aguirregomez@osakidetza.net,
carmelo.aguirre@ehu.es (C. Aguirre),
monserrat.garciagarcia@osakidetza.net (M. García García),
ainhoaetxebarria1@hotmail.com (A. Etxebarria Aretxaga).

García M, Aguirre U, Martínez A, Ruiz B, Lertxundi U, **Aguirre C**. Acute adverse reactions to iopromide vs iomeprol: a retrospective analysis of spontaneous reporting from a radiology department. Br J Radiol 2013; doi: 10.1259/bjr.20130511.

Cite this article as:

García M, Aguirre U, Martínez A, Ruiz B, Lertxundi U, Aguirre C. Acute adverse reactions to iopromide vs iomeprol: a retrospective analysis of spontaneous reporting from a radiology department. *Br J Radiol* 2013;86:20130511.

FULL PAPER

Acute adverse reactions to iopromide vs iomeprol: a retrospective analysis of spontaneous reporting from a radiology department

¹M GARCÍA, PharmD, ²U AGUIRRE, MSc, ³A MARTINEZ, MD, ⁴B RUIZ, PharmD, ⁵U LERTXUNDI, PharmD and ^{1,4}C AGUIRRE, MD, PhD

¹Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain

²Research Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC), Galdakao, Spain

³Department of Radiology, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain

⁴Department of Pharmacology, School of Medicine, University of the Basque Country, Leioa, Spain

⁵Pharmacy Service, Araba's Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, Spain

Address correspondence to: Dr Carmelo Aguirre

E-mail: carmelo.aguirregomez@osakidetza.net

Objective: To compare the safety of iopromide and iomeprol use in a hospital that switched from the former to the latter and found an apparent increase in the number (and a different profile) of adverse reactions reported for iomeprol, putting the safety of its use into question.

Methods: This was a retrospective study of cases of acute reactions to iopromide and iomeprol reported in two successive time periods. Data from examinations using iopromide (62 539 CT scans and 10 348 urography scans) and iomeprol (34 308 CT scans and 2846 urography scans) were obtained from the computer system of the hospital.

Results: For each period, 154 cases of reactions were reported for iopromide and 86 for iomeprol, being severe in 10 (6.5%) patients for iopromide vs 17 (19.8%) patients for iomeprol; a statistically significant difference of $p < 0.003$ was recorded. The most frequent adverse reactions (%/%) for iopromide/iomeprol were urticaria

(29.1/17.2), pruritus (22.6/15.6), upper respiratory tract signs and symptoms (12.1/16.7), oedema (4.3/0), erythemas (3.4/5.0), nausea or vomiting (1.2/11.7) and chest pain (0/3.9) ($p < 0.0001$ for the global comparison). The distribution of the reactions (%/%) by System Organ Class for iopromide/iomeprol was skin (56.7/41.1), respiratory (19.2/26.7), vascular (6.8/2.2), general (5.3/7.2), gastrointestinal (4.6/15.0) and others (7.4/7.9) ($p < 0.0002$ for the global comparison).

Conclusion: Adverse reactions were more severe for iomeprol. Skin and vascular reactions with no chest pain were more frequent for iopromide, whereas gastrointestinal reactions were more frequent for iomeprol.

Advances in knowledge: Comparative studies of media contrast safety are scarce and summary information on product characteristics is insufficient. This study showed the differences in severity and profile of adverse reactions between iopromide and iomeprol.

The generalization of the use of non-ionic contrast media (CM) in recent decades in many hospitals has improved the safety of patients who are to be examined using CM, with 0.2–0.7% of patients reporting slight or moderate adverse reactions^{1–3} and 0.04% reporting reactions that endanger patients,³ and a mortality rate of 0.9 per 100 000 injections, according to a meta-analysis.⁴ Nevertheless, there are very few comparative studies of the efficacy and safety of CM, and the information about adverse reactions is similar in terms of the technical specifications of many of them.

When a change occurs in the CM that is to be used in a hospital, which is frequently not a decision made by the

radiology department, the new contrast can change the profile or incidence of adverse effects, which in turn can cause uncertainty among patients and radiologists, who had until then been used to a specific incidence and/or severity.

Our hospital recently began using the contrast iomeprol⁵ in indications where iopromide had been used previously, because of financial reasons. Coinciding with this switch, there was an apparent increase in the number and a different profile of adverse effects reported for iomeprol, putting the safety of its use into question. Moreover, the information available on the technical specifications of both contrasts does not provide data on the incidence or the severity of adverse effects for either of them.

Therefore, a comparative analysis of the adverse effects observed for both contrasts was conducted to determine differences regarding the incidence, severity and the type of adverse effects between iopromide and iomeprol, using spontaneously reported data. The absence of a reporting bias was assumed, given that they were conducted in the same hospital and in consecutive periods of time.

METHODS AND MATERIALS

Cases of suspected acute adverse effects to iopromide, which were spontaneously reported by the radiology department of a hospital to the Basque Country's Pharmacovigilance Unit between April 1997 and March 2006, were analysed, and they were compared with cases for iomeprol reported by the same department between January 2009 and April 2013.

The study was carried out in Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain, a tertiary hospital with 365 beds that provides all medical and surgical services except for obstetrics and paediatrics. Moreover, this hospital also houses the Basque Country Pharmacovigilance Unit.

The patient was considered a case when the diagnosis complied with the World Health Organization's definition of an adverse reaction: "any unexpected reaction that occurs when using a drug, at the usual dose for treatment, prevention, diagnosis or modification of a biological function".⁶

According to the protocol of the radiology department, when a patient had an adverse effect associated with radiological contrast administration, the doctor or nurse in charge of the patient filled out a reporting form. This form included patient data (name, sex, age and amount of medical history), the brand name of contrast used (dose and volume), the type of the radiological examination performed and the description of the adverse reactions and the outcome, and was sent to the Pharmacovigilance Unit.

The clinical records of each patient were consulted retrospectively case by case to complete (if necessary) the data collected by the doctor or nurse and to compare the homogeneity between the two groups and possible differences in pre-existing medical conditions that might increase the risk of adverse effects.⁷

Causality assessment of drug-adverse effect relation was made case by case. In each case, the first diagnosis was established by the doctor or nurse in charge of the patient, and their criteria were accepted by the research group. All patients who were initially categorized as having an adverse effect were assessed again by two of the authors (MG and CA), who met every week in an evaluation session so as to reach a consensus decision, using a sole algorithm (the Karch–Lasagna method, the official method used in the Spanish pharmacovigilance system).⁸ After evaluation, all cases were introduced into the Spanish pharmacovigilance database.

Data from computerized axial tomography and urography scans performed using intravenous (IV) iopromide and IV iomeprol within the indicated time intervals at the radiology department were taken from the administrative database of the hospital. The following variables were analysed: sex, age, severity of adverse

effects and type of adverse effects [by System Organ Class (SOC) and High-Level Terms (HLTs) under the Medical Dictionary for Regulatory Activities classification].⁹

The severity of adverse effects was classified according to the European Medicines Agency (mild and severe).

ANALYSIS

An exploratory data analysis was initially performed using mean and standard deviations for continuous variables and using frequencies and percentages for categorical variables. The χ^2 test was used to assess the relationship between the dose of iodine (grams) or type of adverse effect (according to SOC and HLT) and the comparative groups. The relationship of sex, categorized age (<60 and ≥ 60 years), severity of adverse effect and risk factors between groups were assessed by means of the Fisher's exact test. For mean age differences between groups, the Wilcoxon non-parametric test for independent samples was used. All statistical analyses were performed using SAS system software (SAS Institute, Cary, NC). $p < 0.05$ was considered statistically significant. The study was approved by the institutional review board of the hospital.

RESULTS

In the interval between April 1997 and March 2006, 154 cases with adverse effects were reported for iopromide (323 symptoms) compared with 86 cases for iomeprol (180 symptoms) during the interval between January 2009 and April 2013. The description of patient characteristics, comorbidities, diagnostic procedures and contrast dose that were used are detailed in Table 1.

In the above-mentioned intervals, 62 539 CT scans with contrast and 10 348 urography scans ($n = 72\,887$ patients) were performed using iopromide, whereas 34 308 CT scans with contrast and 2846 urography scans ($n = 37\,154$) were performed using iomeprol. The incidence of adverse effects was 2.1 cases per 1000 patients for iopromide and 2.3 cases per 1000 patients for iomeprol.

There was no statistically significant difference in distribution by sex in the compared groups (males: iopromide, 48.7%; iomeprol, 48.8%). The distribution by age was not statistically significant when the average ages of 50.9 ± 17.9 years for iopromide and 55.4 ± 17.5 years for iomeprol were compared, nor was it statistically significant when the age was distributed with regard to the cut-off age of 60 years, where 96 (62.8%) patients were <60 years for iopromide compared with 50 (58.1%) patients for iomeprol.

When comorbidities (pre-existing medical conditions) in both groups were compared, no significant differences were found, except that there were more patients with an allergic history and benign prostatic hypertrophy in the iomeprol group ($p < 0.05$).

In the iopromide group, 10 (6.5%) cases had an allergic history [pollen (1), mites (1), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (1), contact dermatitis (1), salicylates (1), pyrazolones (1), sulphamides (1), pollen + mites (1), NSAIDs + sulphamides (1) and flu, cold and cough medicine (1)], whereas in the iomeprol group, 14 (16.3%) cases had an allergic record [mites (4), pyrazolones (1), acetylsalicylic acid (1), clavulanate/amoxicillin

Table 1. Description of the study population

Description	Iopromide	Iomeprol	<i>p</i> -value
Diagnostic procedures	<i>n</i> = 72 887	<i>n</i> = 37 154	
CT, <i>n</i>	62 539	34 308	
IV urography, <i>n</i>	10 348	2846	
Characteristics of patients suffering an adverse drug reaction	<i>n</i> = 154	<i>n</i> = 86	
Men	75 (48.7)	42 (48.8)	NS
Age (years), mean ($\pm$ SD)	50.9 ($\pm$ 17.9)	55.4 ($\pm$ 17.5)	NS
Age <60 years	96 (62.8)	50 (58.1)	NS
Risk factor/comorbidity			
Allergic history	10 (6.5%)	14 (16.3%)	0.0233 ^a
Asthma	10 (6.5%)	6 (6.9%)	NS
Prior CM reaction	6 (4.0%)	1 (1.2%)	NS
Renal failure	4 (2.6%)	1 (1.2%)	NS
Cardiac failure	5 (3.3%)	2 (2.3%)	NS
Hemorrhagic diathesis	1 (0.6%)	0	NS
Coronary disease	6 (4.0%)	4 (4.6%)	NS
Diabetes mellitus	7 (4.7%)	8 (9.3%)	NS
Autoimmune disease	3 (2.0%)	3 (3.5%)	NS
Dehydration	0	0	
Cancer	36 (23.4%)	27 (31.4%)	NS
COPD	11 (7.1%)	5 (5.8%)	NS
Asthma	10 (6.5%)	6 (6.9%)	NS
BPH	27 (17.5%)	25 (29.1%)	0.0494 ^a
Others	74 (48.5%)	48 (55.8%)	NS
Total patients with pre-medication	6 (4.0%)	1 (1.2%)	NS
Route of administration	IV	IV	
Dose of iodine (g)			<0.0001 ^a
<12	1 (0.6%)	0	
12.0–29.9	28 (18.2%)	42 (48.8%)	
30.0–37.4	43 (27.9%)	28 (32.6%)	
37.5–44.9	30 (19.5%)	2 (2.3%)	
$\geq$ 45	45 (29.2%)	1 (1.2%)	
Unknown	7 (4.5%)	13 (15.1%)	

BPH, benign prostatic hypertrophy; CM, contrast media; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IV, intravenous; SD, standard deviation.

Data are number (percentage) unless otherwise indicated.

^a*p* < 0.05.

(1), sulphamides (1), penicillins (4), phenylacetic acid derivatives (1) and unknown (1)].

In relation to prior allergy-like reactions, 6 (4.0%) patients in the iopromide group and 1 (1.2%) in the iomeprol group had a previous history of reaction to CM. No statistically significant differences were found. All cases took pre-medication (prednisone and dexchlorpheniramine) according to the guidelines of the

American College of Radiology.⁷ Moreover, the severity of these reactions was mild in all cases (iopromide and iomeprol) after the first and second CM administration.

The description of the most frequent adverse effects by HLT (%/%) for iopromide/iomeprol was urticarias (29.1/17.2) (*p* = 0.0035), pruritus (22.6/15.6) [*p* = not significant (NS)], upper respiratory tract signs and symptoms (12.1/16.7) (*p* = NS),

Table 2. Adverse effects classified by High-Level Terms (HLT) from the Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology

Adverse effects	Iopromide	Iomeprol	<i>p</i> -value
HLT ^a	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Urticarias	94 (29.1)	31 (17.2)	0.0035 ^b
Pruritus	73 (22.6)	28 (15.6)	NS
Upper respiratory tract signs and symptoms (sneezing, throat irritation, rhinorrhoea)	39 (12.1)	30 (16.7)	NS
Oedema	14 (4.3)	0 (0.0)	0.0047 ^b
Erythemas	11 (3.4)	9 (5.0)	NS
Vascular hypotensive disorders	11 (3.4)	2 (1.1)	NS
Breathing abnormalities	10 (3.1)	8 (4.4)	NS
Peripheral vascular disorders (flushing, hot flush)	10 (3.1)	0 (0.0)	0.0175 ^b
Nasal congestion and inflammations	9 (2.8)	1 (0.6)	NS
Oral soft tissue swelling and oedema	8 (2.5)	2 (1.1)	NS
Rate and rhythm disorders	5 (1.5)	1 (0.6)	NS
Ocular disorders	5 (1.5)	5 (2.8)	NS
Nausea and vomiting symptoms	4 (1.2)	21 (11.7)	<0.0001 ^b
Rashes, eruptions and exanthems	3 (0.9)	2 (1.1)	NS
Feelings and sensations	3 (0.9)	4 (2.2)	NS
Coughing and associated symptoms	3 (0.9)	7 (3.9)	0.0220 ^b
Paraesthesias and dysaesthesias	3 (0.9)	1 (0.6)	NS
Gastrointestinal signs and symptoms (dysphagia)	2 (0.6)	3 (1.7)	NS
Pain and discomfort (chest pain)	0 (0.0)	7 (3.9)	0.0003 ^b
Other ≤2	18 (5.6)	18 (10.0)	NS
Total	323 (100)	180 (100)	

NS, not significant.

^a $p < 0.0001$, for the global comparison of adverse effects according to HLT between iopromide and iomeprol.

^b $p < 0.05$.

oedema (4.3/0) ($p = 0.0047$), erythemas (3.4/5.0) ($p = \text{NS}$), breathing abnormalities (3.1/4.4) ($p = \text{NS}$), peripheral vascular disorders (3.1/0) ($p = 0.0175$), nausea and vomiting symptoms (1.2/11.7) ($p < 0.0001$), coughing and associated symptoms (0.9/3.9) ($p = 0.0220$) and pain and discomfort (0/3.9) ($p = 0.0003$). The complete distribution of frequent (>2) adverse effects can be seen in Table 2, and the difference for the global comparison was statistically significant ($p < 0.0001$).

The distribution of adverse effects by organs (SOC) (%/%) for iopromide/iomeprol was skin and subcutaneous tissue disorders (56.7/41.1) ($p = 0.0008$); respiratory, thoracic and mediastinal disorders (19.2/26.7) ($p = \text{NS}$); vascular disorders (6.8/2.2) ($p = 0.0259$); general disorders and administration site conditions (5.3/7.2); gastrointestinal disorders (4.6/15.0) ($p < 0.0001$); and others (7.4/7.9). The distribution is shown in Figure 1, and the difference for the global comparison was statistically significant ($p = 0.0002$).

Finally, in relation to the severity of adverse effects, according to the European Medicines Agency classification, for iopromide, 10 (6.5%) cases were severe and 144 (93.5%) mild, whereas for

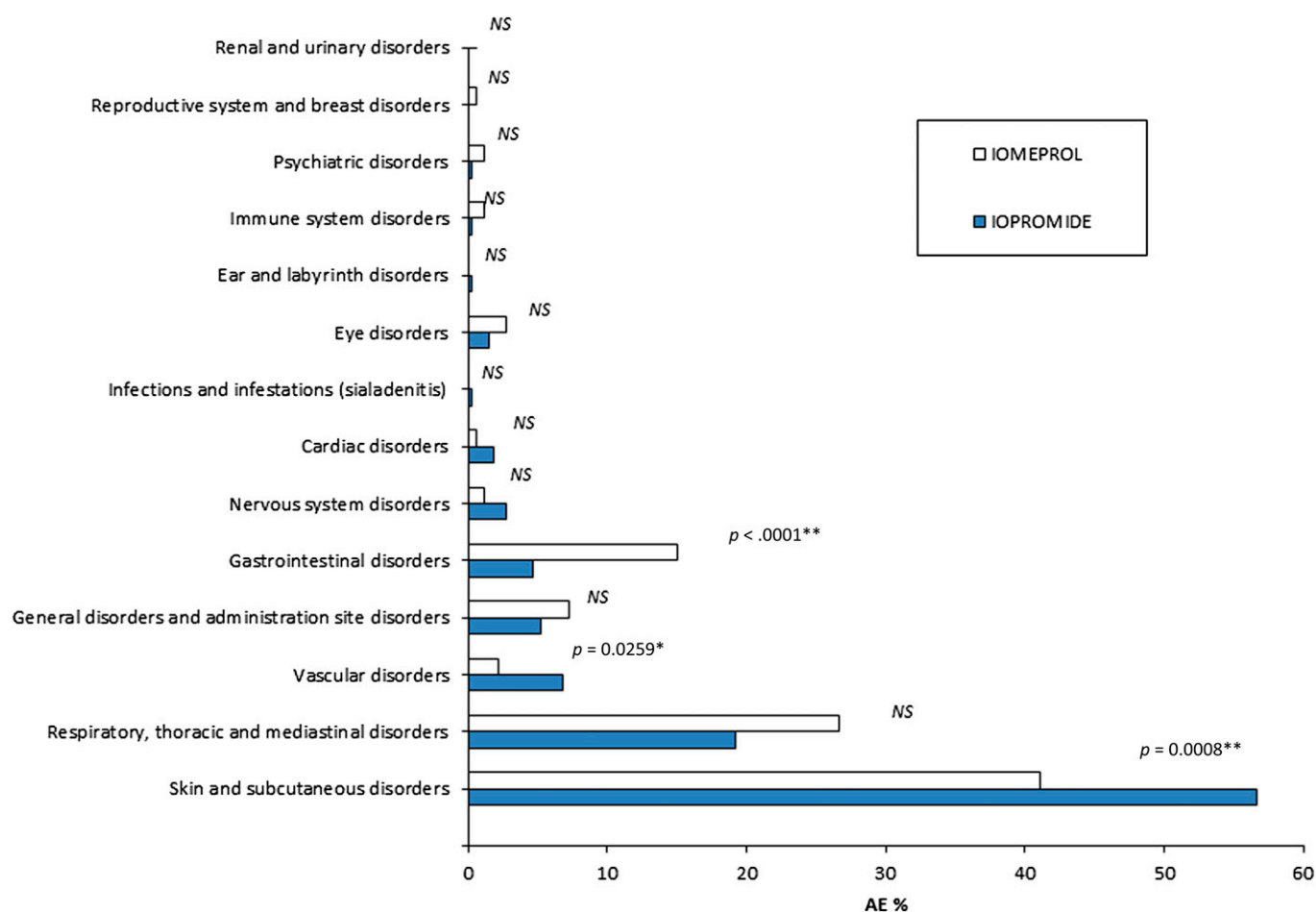
iomeprol, 17 (19.8%) were severe and 69 (80.2%) mild at a statistically significant difference of $p < 0.003$.

DISCUSSION

Our reported adverse effect rates, 0.21% for iopromide and 0.23% for iomeprol, were very rare in both, and lower than that reported by other investigators studying the safety of non-ionic CM: iomeprol,¹⁰ iopromide,^{10–13} iopentol¹³ and iobitridol.^{14,15} Although the incidence varies considerably between the different studies, the lower incidence observed in ours may be because of its retrospective nature and it being based on spontaneously reported adverse effects. As a result, under-reporting, particularly with regard to minor adverse effects, is likely to have occurred, in spite of the good co-operation of the radiology department.¹⁶ As for the direct comparison of iomeprol vs iopromide, there is little published data on the incidence of acute adverse effects. Our results are consistent with Gomi *et al*¹⁰ on iomeprol vs iopromide, but differ from those of Lapi *et al*.¹⁷

In our study, there is a significant difference in the severity of the adverse effects reported: 6.5% for iopromide vs 19.8 for

Figure 1. Adverse effects (AEs) classified by System Organ Class (SOC) level from the Medical Dictionary for Regulatory Activities. *indicates significance to the level of $p < 0.05$, and **to the level of $p < 0.001$. NS, not significant.



iomeprol. In published studies, the severity of the adverse effects is classified according to three categories (mild, moderate and severe), whereas drug regulatory agencies distinguish only two categories (mild and severe). This study has used the latter classification, which adds some difficulty to the comparison. However, other studies do not describe differences in the incidence of severity between various compared CMs.^{10,17,18} The studies referring to a single contrast describe 4.6% severe effects for iobitridol,¹⁴ while another study reports 3.3%.¹⁵ Even if the incidence of adverse effects classified as moderate is added to those in the severe category, the frequency described is lower than that for iomeprol in our study. This occurs in the case of iopromide, with 11% (moderate plus severe effects) in the study by Mortelé et al.¹²

In relation to the Weber effect (a transient increase in adverse event reporting that tends to peak in the second year after a new agent is introduced), in our opinion, it has been 4 years since the introduction of the new contrast and, therefore, the peak of notifications should have fallen. Our study did not find differences in adverse effects between the two contrasts in relation to gender. This is consistent with another study;¹⁰ however, in others, the adverse effects were more frequent among females.^{11–15}

No differences with regard to age were found, both in terms of the average age and when it was compared establishing the age of

60 years as the cut-off point. This is consistent with some studies^{10,12} but differs from others,^{11,14} which find differences (greater frequency in patients aged <60 years).

Our data do not show significant differences in comorbidities between iopromide and iomeprol, except the incidence of patient allergic history and benign prostatic hypertrophy, but not in medical records of prior reaction to CM or asthma. In this issue, an increased likelihood of a contrast reaction in patients with asthma or a history of a prior allergy-like reaction to CM has been pointed out,¹⁹ and most forms of atopy result in a two- to three-times likelihood of contrast reaction compared with non-atopic patients.²⁰

In our comparison, the profile of adverse reactions classified by organs/systems for both CM differs. For iopromide, skin and vascular adverse effects are more frequent, whereas adverse effects more frequently affected the gastrointestinal tracts in the case of iomeprol. An organ-by-organ comparison with other published studies is difficult, as most of these do not provide this information, classifying reactions only according to severity. When the results were compared with those described for iobitridol¹⁵ (one of the few studies that classifies the adverse reactions by organs), differences were observed with regard to distribution; gastrointestinal effects prevail (32.6% of the total 1437 symptoms), whereas in our study, they were 4.6% (iopromide) and 15.0% (iomeprol).

As for the most common adverse reactions, once again, comparison with other studies is difficult because no standardized classification is used, many of them lack percentage results, and there is a disparity in the denominator used (in general, number of patients rather than symptoms observed). Even so, it is striking that no thoracic pain was reported for iopromide, and no oedema or flushing were reported for iomeprol in our study, which are very common adverse effects for many CM.

Preliminary results of this study were presented to the Spanish Committee on Safety of Medicines for Human Use (CSMUH) in April 2010 as a potential signal, ahead of the possible regulatory action by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices, but the CSMUH found insufficient existing data so far to recommend regulatory action.

Limitations

The lack of comparative studies of different CM hinders the comparison of the results. Moreover, the spontaneous nature of the analysed data, as opposed to those obtained by other

prospective studies, may influence the number and severity of the effects reported. Although the source of cases for both contrasts is the same radiology department, the possibility of a reporting bias cannot be entirely ruled out.

CONCLUSION

In spite of the limitations, it can be concluded that the incidence of adverse effects for iomeprol is similar overall, but it differs in severity and frequency from iopromide. New studies would be needed to confirm this finding and improve the scarce information provided by the technical specifications and published data.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the contribution of the members of the radiology department while collecting data.

FUNDING

This work received a grant from the Research Committee of Galdakao-Usansolo Hospital for review and correction of English.

REFERENCES

1. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 2001; **176**: 1385–8. doi: 10.2214/ajr.176.6.1761385
2. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol* 2008; **191**: 409–15. doi: 10.2214/AJR.07.3421
3. Thomsen HS, Bush WH Jr. Adverse effects of contrast media: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; **19**: 313–24.
4. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; **156**: 825–32. doi: 10.2214/ajr.156.4.1825900
5. Dooley M, Jarvis B. Iomeprol: a review of its use as a contrast medium. *Drugs* 2000; **59**: 1169–86.
6. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Ser WHO 1972; no 498 [cited 11 November 2013]. Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/24756.pdf>
7. ACR manual on contrast media—Version 9. 2013. ACR Committee on Drugs and Contrast Media—American College of Radiology. [cited October 2013]. Available from: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual>
8. Aguirre C, Haramburu F. Official systems of pharmacovigilance in France and in Spain. Comparison of spontaneous reporting in two regional centers: Pays Basque and Bordeaux. [in French.] *Therapie* 1995; **50**: 563–9.
9. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (Med-DRA). *Drug Saf* 1999; **20**: 109–17.
10. Gomi T, Nagamoto M, Hasegawa M, Katoh A, Sugiyama M, Murata N, et al. Are there any differences in acute adverse reactions among five low-osmolar non-ionic iodinated contrast media?. *Eur Radiol* 2010; **20**: 1631–5. doi: 10.1007/s00330-009-1698-6
11. Kopp AE, Mortelé KJ, Cho YD, Palkowitsch P, Bettmann MA, Claussen CD. Prevalence of acute reactions to iopromide: postmarketing surveillance study of 74,717 patients. *Acta Radiol* 2008; **49**: 902–11. doi: 10.1080/02841850802282811
12. Mortelé KJ, Oliva MR, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital. *AJR Am J Roentgenol* 2005; **184**: 31–4. doi: 10.2214/ajr.184.1.01840031
13. Encina JL, Martí-Bonmati L, Ronchera-Oms CL, Rodríguez V. Iopentol (Imagopaque 300) compared with iopromide (Ultravist 300) in abdominal CT. A multi-centre monitoring trial assessing adverse events and diagnostic information—results from 518 patients in Spain. *Eur Radiol* 1997; **7**(Suppl. 4): S115–19.
14. Vogl TJ, Honold E, Wolf M, Mohajeri H, Hammerstingl R. Safety of iobitridol in the general population and at-risk patients. *Eur Radiol* 2006; **16**: 1288–97. doi: 10.1007/s00330-005-0061-9
15. Maurer M, Heine O, Wolf M, Freyhardt P, Schnapauff D, Hamm B. Safety and tolerability of iobitridol in general and in patients with risk factors: results in more than 160,000 patients. *Eur J Radiol* 2011; **80**: 357–62. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.03.018
16. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; **54**: 483–8.
17. Lapi F, Cecchi E, Pedone C, Attanasio F, Banchelli G, Vannacci A, et al. Safety aspects of iodinated contrast media related to their physicochemical properties: a pharmacoepidemiology study in two Tuscany hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; **64**: 723–37. doi: 10.1007/s00228-008-0477-7
18. Harding JR, Bertazzoli M, Spinazzi A. A randomized, double-blind, parallel group trial of iomeprol, iohexol and iopamidol in intravenous urography. *Br J Radiol* 1995; **68**: 712–5.
19. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; **175**: 621–8.
20. Coakley FV, Panicek DM. Iodine allergy: an oyster without a pearl?. *AJR Am J Roentgenol* 1997; **169**: 951–2. doi: 10.2214/ajr.169.4.9308442

Romero Duran X, Ruiz Ojeda J, Sánchez Menoyo JL, **Aguirre Gómez C.** Glaucoma agudo secundario a topiramato: a propósito de 2 casos. Med Clin (Barc). 2013; 140(5):235



Cartas al Editor

Glaucoma agudo secundario a topiramato: a propósito de 2 casos*Acute glaucoma associated to topiramate: report of 2 cases*

Sr. Editor:

El topiramato se utiliza como anticonvulsivante y está indicado en la profilaxis de la migraña, siendo un fármaco de primera elección en la prevención de esta, especialmente en mujeres jóvenes^{1,2}. La ficha técnica del producto describe entre los efectos adversos oculares, como muy raro (< 1/10.000), el glaucoma de ángulo cerrado.

Presentamos 2 casos de glaucoma agudo asociados al uso de topiramato en la migraña. Caso 1: mujer de 40 años con migraña con aura. Tras 11 días del inicio de topiramato (50 mg), comenzó a notar visión borrosa. La agudeza visual era de 0,1 y la presión intraocular de 40 mmHg en ambos ojos. Fue diagnosticada de glaucoma de ángulo estrecho secundario al uso de topiramato. Tras suprimirlo y con 5 días de tratamiento específico médico, presentó una recuperación completa de la agudeza visual y se normalizó la presión intraocular. Caso 2: mujer de 38 años con migrañas sin aura. Tras 21 días de tratamiento con topiramato (50 mg/día 2 semanas y 100 mg/día una semana) desarrolló borrosidad visual, enrojecimiento ocular y lagrimeo. La presión intraocular estaba elevada (34 mmHg en el ojo derecho y 38 mmHg en el izquierdo), con cierre angular en ambos ojos y efusión uveal. Se suspendió el topiramato y fue sometida a una iridotomía urgente en ambos ojos. Se pautó tratamiento médico específico, normalizándose la presión intraocular en 72 h y suspendiéndose el tratamiento médico en 3 semanas.

En 2001 se publicó el primer caso de efusión uveal y glaucoma de ángulo estrecho asociado con el uso de topiramato³. La serie más grande de casos de glaucoma en relación con el uso de topiramato⁴ recoge 83 casos de glaucoma bilateral y solo 3 casos unilaterales. El glaucoma habitualmente ocurre en las 2 primeras semanas del inicio del tratamiento (85%). La visión borrosa es el síntoma de presentación más prevalente⁴. La patogenia del glaucoma agudo asociado a topiramato se desconoce; se señala a la efusión coroidea anterior y la rotación anterior del cuerpo ciliar, que provocarían un estrechamiento de la cámara anterior y un secundario glaucoma de ángulo cerrado^{4–6}. Con la retirada precoz del fármaco y terapia médica, el curso suele ser benigno. En ocasiones puede requerir tratamiento agresivo y la recuperación demorarse semanas. En pocos casos puede derivar hacia la ceguera (7 casos descritos)⁴.

La actitud terapéutica ante el glaucoma asociado al uso de topiramato se basa en la suspensión del fármaco tan pronto como sea posible. Así mismo se deberán instaurar medicaciones tópicas que bajen la presión intraocular, intentando evitar la acetazolamida y los agentes mióticos. Dado que no hay bloqueo pupilar, la

iridotomía periférica no tendría efecto terapéutico. La pilocarpina tópica está contraindicada porque puede desplazar más el cuerpo ciliar. Se ha descrito la eficacia del uso de iridoplastia periférica mediante la utilización de láser argón en 4 pacientes (8 ojos) en el tratamiento de glaucoma asociado a topiramato refractario a la suspensión del fármaco y a la terapia ocular hipotensora⁷. Los efectos secundarios que obligan a la retirada del tratamiento aparecen casi exclusivamente durante el periodo de ajuste de la dosis⁸.

En la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia hay, hasta mayo de 2012, 20 casos comunicados de glaucoma.

Dado el aumento en la prescripción de topiramato, especialmente en la migraña^{1,2}, se debe tener en cuenta la posibilidad de efectos secundarios oculares, algunos graves. Con el reconocimiento temprano y la suspensión precoz del topiramato es habitual una completa recuperación. Se debe advertir a todo paciente al que se le indique tratamiento con topiramato de la posibilidad de presentar síntomas oculares y la obligación de acudir a evaluación oftalmológica urgente en caso de que aparezcan.

Bibliografía

1. Pascual-Gómez J. Papel de los neuromoduladores en el tratamiento preventivo de la migraña. *Rev Neurol*. 2009;49:25–32.
2. López Hernández N, Morera Guitart J, Medrano Martínez V, Fernández Izquierdo S, Pérez Sempere A. Prevención de la migraña: un estudio farmacoepidemiológico. *Neurología*. 2009;24:98–101.
3. Banta JT, Hoffman K, Budenz DL, Ceballos E, Greenfield DS. Presumed topiramate induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:112–4.
4. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology*. 2004;111:109–11.
5. Guier CP. Elevated intraocular pressure and myopic shift linked to topiramate use. *Optom Vis Sci*. 2007;84:1070–3.
6. Craig JE, Ong TJ, Louis DL, Wells JM. Mechanism of topiramate-induced acute-onset myopia and angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:193–5.
7. Zalta AH, Smith RT. Peripheral iridoplasty efficacy in refractory topiramate-associated bilateral acute angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2008;11:1603–5.
8. Láinez JM, Freitag FG, Pfeil J, Ascher S, Olson WH, Schwalen S. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. *Eur J Neurol*. 2007;14:900–6.

Xavier Romero Duran^a, Javier Ruiz Ojeda^a,
José Luis Sánchez Menoyo^{a,*} y Carmelo Aguirre Gómez^b

^aServicio de Neurología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España

^bUnidad de Farmacovigilancia, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanchezmenoyo@yahoo.es
(J.L. Sánchez Menoyo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.06.014>

Proy-Vega B, Cano-Cuenca N, **Aguirre C**, Solis-Garcia del Pozo J,
Jordan J. Réquiem por el tetracepam. Rev Neurol. 2013 Jul 1;57(1):1-2

Réquiem por el tetracepam

Beatriz Proy-Vega, Nieves Cano-Cuenca, Carmelo Aguirre, Julián Solís-García del Pozo, Joaquín Jordán

En los últimos meses, los profesionales del ámbito de la salud hemos sido espectadores, con asombro, de un tema de debate: la posible retirada de especialidades farmacéuticas que contengan entre sus principios activos el tetracepam (Clinoxan[®], Epsipam[®], Myolastan[®], Musaril[®], Relaxam[®] y Spasmorelax[®]). Esta retirada se fundamenta en un balance beneficio/riesgo negativo debido a la posibilidad de reacciones adversas cutáneas, en algún caso graves [1]. El Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y los Procedimientos Descentralizados de Medicamentos para Uso Humano (CMDh) de la Agencia Europea del Medicamento [1] recomendó la suspensión de la comercialización de dichas especialidades en todos los países comunitarios. Finalmente, el 7 de junio la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una nota de seguridad en la que informaba de la suspensión de comercialización de Myolastan[®] a partir del 1 de julio de 2013.

El tetracepam fue introducido en el mercado español en el año 1978 y en otros países, como Francia, en 1967. De forma breve, recordaremos que el tetracepam se incluye dentro de los fármacos mio-relajantes (código ATC: M03BX 07). Su mecanismo de acción se asocia a la inhibición presináptica del arco reflejo mono y polisináptico, junto con la actividad inhibidora supraespinhal. Presenta, también, acciones ansiolíticas y es un sedante hipnótico, anticonvulsionante y amnésico, como corresponde a una benzodiacepina [2].

Hemos realizado una búsqueda electrónica exhaustiva del término '*tetracepam*' en las diferentes bases de datos disponibles desde nuestros centros sanitarios y universitarios como son la ficha técnica de las especialidades, la base de datos de PubMed, Cochrane, DARE, EMBASE o IME.

Como se recoge en la figura, hemos localizado 35 estudios que hacen referencia a algún tipo de efecto secundario producido por el tetracepam. Nos ha

llamado la atención que no hemos encontrado ningún incremento significativo en el número de publicaciones científicas que sirva como punto de inflexión que sustente esta recomendación. Además, en la revisión sistemática de la bibliografía no hemos encontrado ensayo clínico alguno que evalúe la seguridad y tolerabilidad del tetracepam.

La suma de todos los casos comunicados en las 30 publicaciones analizadas (se excluyeron cinco por no disponer de resumen ni información en las bases de datos) se eleva a un total de 72 sujetos. Este hecho contrasta con los datos aportados por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia francés, que hace referencia a un total de 1.616 casos, de los que 648 se han clasificado como graves (incluidos 11 fallecimientos) [3], y con los datos del Sistema Español de Farmacovigilancia, que tiene registrados 545 casos, de los que 82 son graves [4].

Hemos analizado el tipo de reacción adversa presentada en los casos publicados y destaca la aparición de afecciones cutáneas de causa alérgica. Estos datos no resultan novedosos, ya que en su ficha técnica se describen alteraciones en la piel y en el tejido subcutáneo tanto leves (erupción cutánea maculopapular eritomatosa y pruriginosa o eccema) como más graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis tóxica epidérmica, aunque sin indicar fecha de aparición) [5]. Nuestro estudio revela que dicha reacción adversa es propia de la molécula tetracepam, ya que en la gran mayoría de los pacientes no aparece reacción cruzada con otras benzodiacepinas, como el diacepam, el loracepam o el cloracepato.

Durante el análisis de las publicaciones nos ha llamado la atención que cerca de un 38% de los 72 sujetos no eran pacientes, sino profesionales que habían estado en contacto con tetracepam (23 enfermeros y 3 trabajadores de laboratorio). Este hecho hace que dichas publicaciones puedan considerarse dentro del ámbito de la seguridad laboral más

Servicio de Farmacia;
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (B. Proy-Vega, N. Cano-Cuenca). Grupo de Neurofarmacología; IDINE; Universidad de Castilla-La Mancha (B. Proy-Vega, N. Cano-Cuenca, J. Solís-García del Pozo, J. Jordán). Departamento de Farmacología; Facultad de Medicina; Universidad del País Vasco (C. Aguirre). Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca; Hospital Galdakao-Usansolo (C. Aguirre). Servicio de Medicina Interna; Hospital General de Villarrobledo (J. Solís-García del Pozo). Departamento de Ciencias Médicas; Facultad de Medicina; Universidad de Castilla-La Mancha (J. Jordán); Albacete, España.

Correspondencia:

Dr. Joaquín Jordán Bueso.
Departamento de Ciencias Médicas.
Facultad de Medicina de Albacete.
Universidad de Castilla-La Mancha.
Almansa, 14. E-02006 Albacete.

E-mail:

joaquin.jordan@uclm.es

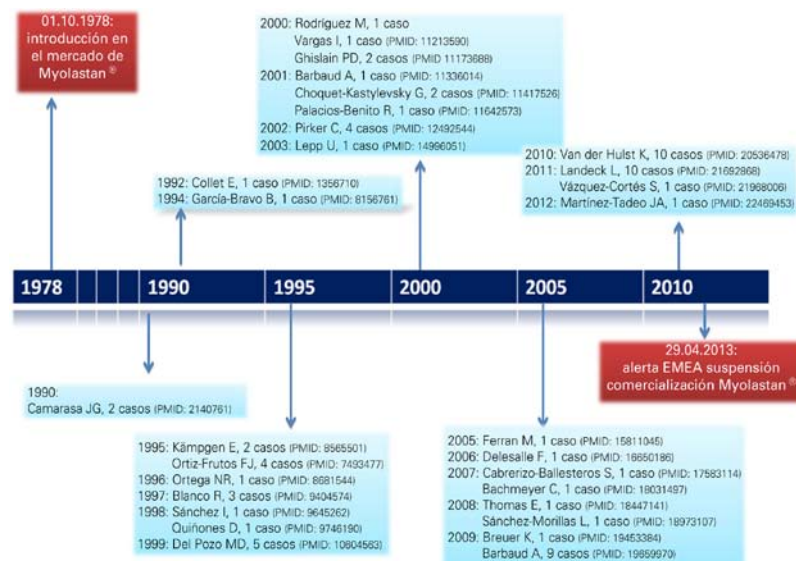
Aceptado tras revisión externa:
13.05.13.

Cómo citar este artículo:

Proy-Vega B, Cano-Cuenca N, Aguirre C, Solís-García del Pozo J, Jordán J. Réquiem por el tetracepam. Rev Neurol 2013; 57: 1-2.

English version available
at www.neurologia.com

© 2013 Revista de Neurología

Figura. Estudios referentes a algún tipo de efecto secundario producido por el tetracepam.

que como una reacción adversa tras una administración correcta del fármaco.

El tetracepam ofrece un metabolismo hepático intenso con un perfil metabólico diferente al de otras benzodiazepinas. Destaca su hidroxilación en posición 3 o la sustitución del motivo fenilo en la posición 5 por un anillo de ciclohexenilo. En la sangre, el nortetracepam o N-demetiltetracepam, metabolito activo, sólo representa una pequeña proporción (3%) del tetracepam circulante. Se podría postular la posible existencia de una subpoblación de sujetos metabolizadores rápidos en los que podría existir un incremento, puntual y transitorio, en los niveles de concentración plasmática. Este hecho conduciría a un caso de interés farmacogenético. Las variaciones de un único nucleótido (SNP) son responsables de hasta el 90% de todas las variaciones genómicas humanas, y aparecen cada 1.300 nucleótidos en promedio, a lo largo del genoma humano. De forma más específica, SNP pueden influir de manera significativa en las propiedades tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas [6,7]. Hoy

día disponemos de técnicas de secuenciación, rápidas y accesibles, que permitirían realizar un estudio de los pacientes que ya han presentado dichas reacciones adversas.

Desde aquí queremos llamar la atención a la importancia de una mayor interconexión entre las agencias de farmacovigilancia, las publicaciones científicas y el médico con el fin de permitir el conocimiento de los casos de reacciones adversas que aparecen. Cabe recordar que incluso la presentación de casos únicos es relevante. Este mayor intercambio de información permitiría evitar 'sorpresas' en la retirada de principios activos que se han utilizado de forma aparentemente segura durante años. Somos conscientes de que todo ello lleva unido un esfuerzo añadido de trabajo sobre la carga asistencial, pero creemos que servirá para un mejor razonamiento y conocimiento de las causas.

Bibliografía

1. European Medicines Agency. Recommendation to suspend tetracepam-containing medicines endorsed by CMDh. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001777.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1. [29.04.2013].
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Myolastan 50 mg comprimidos recubiertos. URL: <http://www.aemps.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=54344&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
3. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Tétrazépam (Myolastan et génériques): des effets indésirables cutanés parfois graves sont susceptibles de remettre en cause le rapport bénéfice/risque de ces spécialités. URL: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tetracepam-Myolastan-et-generiques-des-effets-indesirables-cutanes-parfois-graves-sont-susceptibles-de-remettre-en-cause-le-rapport-benefice-risque-de-ces-specialites-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tetracepam-Myolastan-et-generiques-des-effets-indesirables-cutanes-parfois-graves-sont-susceptibles-de-remettre-en-cause-le-rapport-benefice-risque-de-ces-specialites-Point-d-information/(language)/fre-FR). [11.01.2013].
4. Aguirre-Gómez C, García-García M, Etxebarria-Aretxaga A. Benzodiazepinas y reacciones cutáneas: ¿mayor riesgo con tetracepam? XXII Jornadas de Farmacovigilancia. Libro de Resúmenes. Ref. 7452510.
5. <http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/Bot-PLUS-2-0.aspx>.
6. Herranz JL. Farmacogenética, farmacogenómica y terapia antiepiléptica individualizada. Rev Neurol 2006; 43 (Supl 1): S43-9.
7. Saldaña-Cruz AM, Sánchez-Corona J, Márquez de Santiago DA, García-Zapian AG, Flores-Martínez SE. Farmacogenética y metabolismo de fármacos antiepilépticos: implicación de variantes genéticas en citocromos P450. Rev Neurol 2013; 56: 471-9.

ANEXO III

Presencia relevante en Congresos

Aguirre C. Vocal del Comité Científico. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Libro de Resúmenes, pag. 9



JORNADAS DE
FARMACO-
VIGILANCIA

TRANSPARENCIA
Y SANIDAD 2.0

Auditorio de Tenerife Adán Martín | 9 y 10 mayo de 2013

LIBRO DE RESÚMENES

Financian:



Organiza:

CENTRO AUTONÓMICO
DE FARMACOVIGILANCIA
DE CANARIAS

Colaboran:



AUDITORIO DE TENERIFE
ADÁN MARTÍN



COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta: Mar García Sáiz

Secretario: Carlos Boada Fernández del Campo

Vocales: Dolores Montero Corominas
Dolors Capellá Hereu
Mariano Madurga Sanz
Cristina Navarro Pemán
Gloria Manso Rodríguez
Emilio J. Sanz Álvarez
Maila Pérez Mendoza
Javier Merino Alonso
Ana Aldea Perona
María del Carmen Chinea González
Carmen Ibáñez Ruiz
Carmelo Aguirre Gómez
Pilar Diego Sáiz
Marcelino García Sánchez-Colomer

ANEXO IV

Comunicaciones a Congresos

Manso Rodríguez G, Jimeno JL, Lamela CJ, Sainz M, Carvajal A, **Garcia M, Etxebarria A, Aguirre C.** Notificación por ciudadanos de problemas relacionados con la medicación. El proyecto yonotifico. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 67.



JORNADAS DE
FARMACO-
VIGILANCIA

TRANSPARENCIA
Y SANIDAD 2.0

Auditorio de Tenerife Adán Martín | 9 y 10 mayo de 2013

LIBRO DE RESÚMENES

Financian:



Organiza:

CENTRO AUTONÓMICO
DE FARMACOVIGILANCIA
DE CANARIAS

Colaboran:



AUDITORIO DE TENERIFE
ADÁN MARTÍN





Comunicaciones Libres

-Área 2-

*Sanidad 2.0: Empoderamiento de los
ciudadanos y Transparencia.*

Notificación por ciudadanos de problemas relacionados con la medicación. El proyecto yonotifico

Autores

Manso Rodríguez G, Jimeno FJ, Lamela CJ, Sainz M, Carvajal A, García M, Etxebarria A, Aguirre C

Centro

Área de Farmacología del Departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo y Centros de Farmacovigilancia de Castilla y León y País Vasco.

Resumen de la comunicación

INTRODUCCIÓN

La notificación por parte de los pacientes de problemas relacionados con la medicación procura una mayor participación de los usuarios y contribuye a cohesionar los sistemas de salud. La nueva normativa europea de farmacovigilancia obliga a los estados miembros a implementar, al menos, un sistema de notificación electrónica para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por los ciudadanos. El objetivo de nuestro trabajo fue ampliar la cobertura de la notificación por ciudadanos para incluir: 1) la notificación electrónica de cualquier problema relacionado con la medicación y 2) un formulario en papel para la notificación de reacciones adversas y otros problemas relacionados con la medicación.

MÉTODOS Y RESULTADOS

Bajo el lema “yo notifico” se desarrolló: 1) una página web: www.yonotifico.es para la notificación de problemas relacionados con la medicación y 2) un formulario en papel: “la tarjeta azul”, para la notificación de reacciones adversas y otros problemas relacionados con la medicación. La página web, además del correspondiente formulario, incluye información sobre qué, cómo y por qué notificar. En el formulario en papel se solicita, además de la información equivalente a la requerida en la tarjeta amarilla para la notificación de reacciones adversas por los profesionales sanitarios, una breve explicación en texto de la reacción o el problema que se desea notificar. El formulario en papel se distribuye asociado a un díptico divulgativo.

DISCUSIÓN

Las diferencias socioculturales en la población española, así como la potencial problemática asociada al amplio consumo de medicamentos, sugieren la conveniencia de desarrollar diferentes sistemas de notificación, que recojan distintos problemas asociados al consumo de medicamentos. Estos sistemas reforzarán la cultura de la participación y darán lugar a una información adicional sobre los riesgos de los medicamentos. Actualmente este estudio se encuentra en fase de difusión y está recibiendo las primeras notificaciones.

Referencia: 7452741

Aguirre Gómez C, Garcia Garcia M, Etxebarria Aretxaga A. Benzodiazepinas y reacciones cutaneas: ¿Mayor riesgo con Tetrazepam?. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz de Tenerife. 2013. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 76.



Comunicaciones Libres

-Área 3-

*Puntos críticos de la atención sanitaria
en seguridad del medicamento:
transversalidad.*

Benzodiazepinas y reacciones cutaneas: ¿Mayor riesgo con Tetrazepam?

Autores

Aguirre Gomez C, Garcia Garcia M, Etxebarria Aretxaga A.

Centro

Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autonoma Vasca

Resumen de la comunicación

INTRODUCCIÓN

Las reacciones cutáneas para benzodiazepinas (BZD) se describen en ficha técnica como ocasionales (bromazepam), con una frecuencia desconocida (lormetazepam) o no se describen (alprazolam). Para tetrazepam se describen sin indicar frecuencia. Recientemente, la Agencia Francesa de Medicamentos (ANSM) ha emitido una alerta respecto a reacciones cutáneas asociadas a tetrazepam, lo que ha llevado a iniciar un proceso de arbitraje en la Agencia Europea de Medicamentos.

OBJETIVO

Revisar las reacciones cutáneas asociadas a tetrazepam en la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y comparar los datos con las reacciones cutáneas para el resto de benzodiazepinas.

MÉTODOS

FEDRA dispone de datos del conjunto del SEFV que permiten estimar el reporting odds ratio (ROR) para benzodiazepinas y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (SOC de la clasificación MeDRA). Se analizaron los datos de FEDRA desde 1984 hasta 19 de marzo 2013.

RESULTADOS-DISCUSIÓN

En FEDRA hay 545 notificaciones para tetrazepam de las cuales 82 son graves. La mayoría son reacciones cutáneas (244 casos, de ellos 33 graves); eritema multiforme (3), necrolisis epidérmica tóxica (4), Síndrome de Stevens-Johnson (2), pustulosis exantemática generalizada aguda (1). De los 244 casos, en 89 había otros medicamentos sospechosos además del tetrazepam. Para el resto de BZD, hay 3317 notificaciones (1.239 graves), de ellas 504 son casos de reacciones cutáneas (112 graves); eritema multiforme (7), necrólisis epidérmica tóxica (11), Síndrome de Stevens-Johnson (7), Síndrome DRESS (4). La desproporcionalidad de notificación de reacciones cutáneas con tetrazepam frente al resto de benzodiazepinas es ROR=4,52; IC95% (3,73-5,49).

CONCLUSIONES

Los datos del SEFV corroboran la señal de la ANSM, indicando una desproporción importante de reacciones cutáneas asociadas a tetrazepam. Se desconoce el mecanismo de esta asociación habiéndose señalado la similitud estructural con la clormezanona o la formación de un metabolito común.

Referencia: 7452510

Garcia Garcia M, Etxebarria Aretxaga A, **Aguirre Gómez C**.
La notificación de reacciones adversas a través de la historia
clínica digital. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Santa Cruz
de Tenerife. 2013. Comunicación – poster. Libro de
Resúmenes, pag. 95.

La notificación de reacciones adversas a través de la historia clínica digital

Autores

García García M, Etxebarria Aretxaga A, Aguirre Gómez C

Centro

Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca

Resumen de la comunicación

INTRODUCCIÓN

El Sistema Público de Salud de nuestra Comunidad dispone de una aplicación informática (AI) que desarrolla la historia clínica digital en atención primaria (AP). A través de ella los médicos pueden registrar un episodio de reacción adversa a medicamentos (RAM), lo cual sirve como notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia.

OBJETIVO

Valorar el impacto de la AI en la notificación de RAM desde AP.

MÉTODOS

Se recogieron las notificaciones de RAM de los profesionales de AP (enero 2010 a diciembre 2012), a través de esta aplicación y de otras vías (formulario tarjeta amarilla, on line, e-mail), comparando gravedad, conocimiento previo de la asociación medicamento-RA, y nuevos principios activos.

RESULTADOS-DISCUSIÓN

En el período 2010-2012 hubo 1187 notificaciones de RAM de AP, 528 a través de la AI y 659 por otras vías. De las 528 notificaciones de la AI, 111(33,7%) se recibieron en 2010, 215(45,3%) en 2011 y 202(52,6%) en 2012. En cuanto a gravedad 101(19,1%) fueron graves: [24(31,2%) en 2010, 33(35,5%) en 2011 y 44(44,4%) en 2012]. Respecto al conocimiento 84 (15,9%) fueron desconocidas/poco conocidas: [7 (18,9%) en 2010, 27 (33,7%) en 2011 y 50 (56,8%) en 2012]. En 22 (4,2%) el principio activo fue nuevo. De las 659 recibidas por otras vías, 218(66,3%) notificaciones fueron en 2010, 259 (54,6%) en 2011 y 182 (47,4%) en 2012. En cuanto a gravedad 168 (25,5%) fueron graves: [53 (68,8%) en 2010, 60 (64,5%) en 2011 y 55 (55,6%) en 2012]. Respecto al conocimiento 121 (18,4%) fueron desconocidas/poco conocidas y 66 (10%) notificaciones involucraron a principios activos nuevos.

CONCLUSIONES

En nuestra Comunidad Autónoma la vía de notificación de RAM en AP se desplaza progresivamente hacia la AI. La evolución de la gravedad y RA desconocidas/poco conocidas va en aumento en la AI.

Referencia: 7450490

Etxebarria A, **Aguirre C**, **García M**, Salgueiro E, Jimeno FJ, Carvajal A. Notificación directa por los ciudadanos de problemas relacionados con los medicamentos. Proyecto YONOTIFICO. VIII Jornadas de Enfermería del País Vasco. Vitoria-Gasteiz, 2013

NOTIFICACION DIRECTA POR LOS CIUDADANOS DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS. PROYECTO YONOTIFICO

Etxebarria A¹, Aguirre C¹, García M¹, Salgueiro E², Jimeno FJ², Carvajal A³

1. Unidad de Farmacovigilancia País Vasco. Dirección de Farmacia. Gobierno Vasco. Osakidetza

2. Universidad de Oviedo. Departamento de Medicina. Area de Farmacología. Oviedo

3. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León. Centro de Estudios sobre el uso Seguro de Medicamentos.

INTRODUCCION

La nueva directiva europea de Farmacovigilancia (2010/84/EU) establece que los estados deben incorporar, al menos, un sistema de notificación electrónica para que los ciudadanos comuniquen las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Desde enero 2013 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha creado una página web con dicha finalidad. La comunicación directa de los ciudadanos, además de satisfacer el principio de autonomía, contribuye a procurar su mayor participación en los sistemas de salud.

OBJETIVO

El proyecto YONOTIFICO amplía la cobertura de la AEMPS, incorporando también: 1) la notificación electrónica de cualquier problema relacionado con la medicación (PRM), no sólo reacciones adversas y 2) formularios en papel "Tarjeta Azul" para la notificación tanto de reacciones adversas como PRM.

METODOS

Este proyecto se desarrolla en las Comunidades de Castilla y León, Asturias y País Vasco desde febrero 2013. Para notificar se ha creado una página web: www.yonotifico.es, con información sobre qué, cómo y porqué notificar. Además, se han distribuido formularios en papel "tarjeta azul", sobres, trípticos explicativos y carteles, a través de Oficinas de Farmacia de la Comunidad Autónoma Vasca (con la colaboración de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos), Oficinas Municipales de Consumo, Asociaciones de Consumidores y Asociaciones de Pacientes.

RESULTADOS

Desde el 1 de febrero hasta 16 de mayo de 2013, se han recibido 28 notificaciones (23 RAM Y 5 PRM), 9 de Castilla y León, 10 del País Vasco y 9 de Asturias. Todas las notificaciones recibieron acuse de recibo incluyendo información sobre la asociación medicamento-reacción y todas contuvieron información suficiente para evaluarla. Por sexos fueron 14 mujeres, 13 hombres y 1 desconocido. En cuanto a la edad, 5 fueron >65 años, 22 (18-65 años) y 1 (12-17 años). Respecto al procedimiento de notificación, 12 utilizaron la web, 11 la tarjeta azul y 5 otros medios. Por gravedad, 2 fueron graves, 21 leves y 10 desconocido.

Las 28 notificaciones incluyeron 48 reacciones adversas. Su distribución por órganos fue: dermatológicas (7), neurológicas (15), generales (7), vasculares (2), psiquiátricas (3), gastrointestinales (6), metabolismo-nutrición (3), cardíacas (1). En cuanto a los medicamentos sospechosos fueron psicoactivos (15), cardiovasculares (7), AINE (4), antineoplásicos (3), antidiabéticos (2), antiinfecciosos (1) y otros (3).

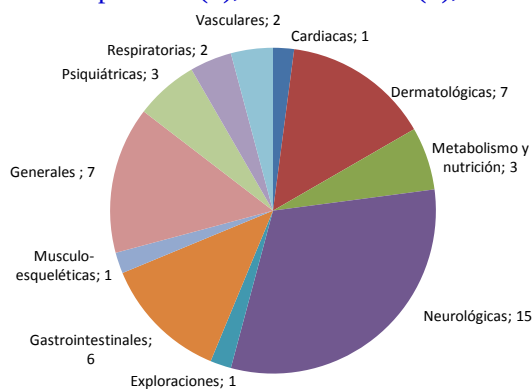


Fig 1. Distribución de RAM por órganos

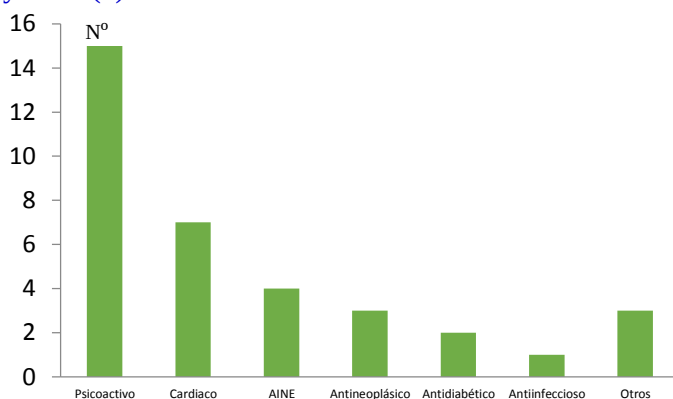


Fig 2. Distribución de medicamentos sospechosos

CONCLUSIONES

A juzgar por las primeras notificaciones recibidas, la notificación por ciudadanos complementa a la de los profesionales sanitarios y aporta información de interés y calidad suficiente.

Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Madrid M, Ogueta M, **García M, Aguirre C**. Aumento de notificación de RAM en hospitales: ¿consecuencia de la historia clínica electrónica? 18 Congreso Nacional de Hospitales y Gestión Sanitaria. Bilbao. 2013.

AUMENTO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN HOSPITALES: ¿CONSECUENCIA DE LA HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA?

Lertxundi U¹, Domingo-Echaburu S², Hernandez R³, Madrid M⁵, Ogueta M⁵, García M⁴, Aguirre C⁴



- 1 Servicio de Farmacia. Red de Salud Mental de Araba. Vitoria. Álava
- 2 Servicio de Farmacia. OSI Alto-Deba. Mondragón. Guipúzcoa
- 3 Servicio de Medicina Interna. Red de Salud Mental de Araba. Vitoria. Álava
- 4 Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Galdakao. Vizcaya
- 5 Subdirección de Sistemas de Información de Servicios Centrales de Osakidetza. Vitoria. Álava



Antecedentes/Objetivo

La notificación espontánea mediante el formulario de Tarjeta Amarilla representa el método más eficiente para la identificación de los riesgos previamente desconocidos y evaluación de la relación causal entre un medicamento y una reacción adversa a medicamentos (RAM). La principal limitación del programa es la infranotificación, la cual es especialmente importante a nivel hospitalario. Nos planteamos si la implantación de la historia clínica electrónica ha contribuido a paliar este problema.

Métodos

Se recogió el número anual de notificaciones espontáneas registradas en la base de datos FEDRA desde el enero de 2006 hasta diciembre del 2012. Se seleccionó el año 2006 como indicativo de la situación previa a la implantación de la historia clínica electrónica en los hospitales de Osakidetza (Osabide Global) Dicha implantación ha sido progresiva, comenzando en el año 2008 con la implantación de la prescripción electrónica (e-osabide).

Se seleccionaron aquellas notificaciones cuya procedencia fuera cualquiera de los 18 hospitales existentes en el País Vasco, independientemente del profesional notificador. Se excluyeron del análisis las notificaciones producidas a consecuencia de una petición expresa de la Unidad de Farmacovigilancia, por no ser espontáneas (paracetamol IV durante el año 2008; iomeprol y semillas de plantago ovata durante el 2009 y 2010).

Se llevó a cabo un análisis estadístico de regresión lineal simple con el SPSS (v.19) para explorar la relación existente entre el año y el número de notificaciones y el número de hospitales que notifican alguna reacción adversa.

Resultados

El número de notificaciones ha aumentado de forma significativa de 132 en el año 2006 a 262 en el año 2012 ($p=0.035$) produciéndose un incremento del 98%. Asimismo, el número de hospitales que notifican alguna reacción adversa ha pasado de 9 a 14 ($p=0,04$) lo que supone un incremento del 55 %.



Discusión

Los datos presentados demuestran una asociación temporal entre la implantación de la historia clínica electrónica y una mayor notificación espontánea de reacciones adversas desde el medio hospitalario. Aunque el estudio realizado no permite inferir una relación causal, consideramos que la mayor facilidad de acceso a la información que permite la historia clínica electrónica puede justificar al menos estos resultados.