

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número veinticuatro. Junio 2007. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1 Editorial

1.1 Prescripción por principio activo y seguridad de medicamentos

2 Artículos

2.1 Estudio Eudragene: bases genéticas de las reacciones adversas a medicamentos

2.2 Ranelato de estroncio y alopecia. A propósito de un caso

3 Notas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

3.1 Cabergolina y riesgo de valvulopatía cardiaca

EDITORIAL

Prescripción por principio activo y seguridad de medicamentos

Las actividades y dispositivos de farmacovigilancia tienen el objetivo inmediato de detectar aquellos problemas asociados a la medicación que pudieran perjudicar a la salud o incluso a la propia vida de los pacientes. Sin embargo, el objetivo último de este esfuerzo sería el evitar que ocurran estos problemas o minimizar, si fuera el caso, sus consecuencias.

La nueva ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, que sustituye a la Ley del Medicamento de 1990, en su artículo 85 sobre “prescripción por principio activo” dice que “Las Administraciones sanitarias fomentarán la prescripción de los medicamentos identificados por su principio activo en la receta médica”. Se trata esta de una práctica que tiene ya un largo recorrido en otros países pero que en España representa un porcentaje pequeño de la prescripción realizada. El interés de esta práctica no es en exclusiva de tipo económico, se entiende que

prescribir por el nombre farmacológico de los medicamentos y no por el nombre comercial contribuye a una mejor calidad de la prescripción por cuanto ello representa la racionalidad en la que los profesionales sanitarios se forman y en la que se divulga el conocimiento científico; por otra parte, también contribuye a una mejor comunicación entre estos profesionales y fomenta una mejor cultura sanitaria entre la población. Se entiende que una clara e inequívoca identificación de los medicamentos que toman los pacientes evitará redundancias e interacciones que pudieran aparecer en el contexto de una mayor opacidad de la información.

Creemos que una mayor claridad de la prescripción tendría sin duda un correlato en la prevención de algunas reacciones adversas y por tanto en el aumento de la calidad de dicha prescripción. Todo ello redundaría en última instancia en una mejora de la relación beneficio riesgo de los medicamentos. Animamos, pues, desde este boletín, a prescribir –siempre que sea necesario un medicamento– por principio activo.

Estudio Eudragene: bases genéticas de las reacciones adversas a medicamentos

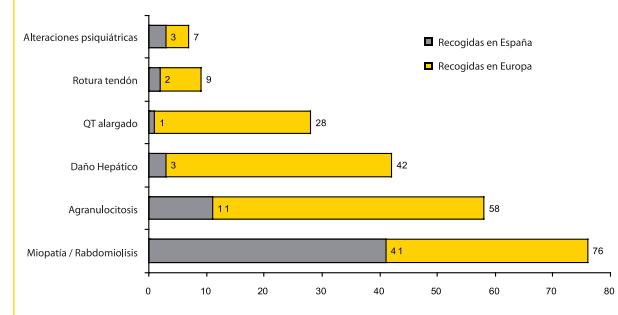
Es bien conocida la gran variación individual que existe en relación a los efectos de los medicamentos. Estas diferencias se dan tanto para los efectos beneficiosos como para los efectos adversos y se deben en gran parte a factores genéticos. Así, por ejemplo, existen variaciones determinadas genéticamente que afectan a la absorción, a la distribución, al metabolismo o a la eliminación de los fármacos. La identificación de estas variantes genéticas tiene consecuencias prácticas de gran interés. En primer lugar, existe la posibilidad de poder identificar, por medio de pruebas genéticas, a las personas susceptibles, por lo que algunas reacciones podrían evitarse; además, se contribuiría a un mejor entendimiento de las bases moleculares de esas reacciones, siendo posible el diseño de fármacos más seguros. Finalmente, es posible que, al estudiar las bases genéticas de la susceptibilidad a síndromes inducidos por fármacos, se pueda contribuir también al conocimiento de estos síndromes cuando no son inducidos por medicamentos.

Con el fin de identificar las bases genéticas de algunas reacciones adversas, el Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León, está colaborando en un estudio internacional coordinado por la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* y financiado por la Comisión Europea. El estudio trata de recoger casos en toda Europa de determinadas reacciones de interés y compararlos con los adecuados controles. Para ello se ha establecido una red internacional de centros colaboradores. Las reacciones seleccionadas para el estudio son: miopatías graves por estatinas y fibratos, roturas tendinosas por fluoroquinolonas, síndrome del QT largo, alteraciones psiquiátricas por mefloquina, hepatopatías y agranulocitosis. El objetivo último sería el de disponer de un recurso (base de datos genéticos) accesible a todos los investigadores interesados en el estudio de los determinantes genéticos de las reacciones adversas a medicamentos. En España el Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León actúa como centro coordinador y junto a él están participando otros 13 Centros Autonómicos de Farmacovigilancia.

Se trata por tanto de un estudio europeo multicéntrico de casos y controles en el que los casos se seleccionan a partir de la base de datos de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), aunque hay otras posibles fuentes. Desde cada Centro Autonómico se contacta con el notificador para solicitar su colaboración y éste a su vez contacta con el paciente, el cual deberá fir-

mar un consentimiento informado para después llenar un cuestionario y donar una muestra de sangre. Las muestras de sangre se procesan y almacenan en un único laboratorio de referencia y los datos recogidos en el cuestionario se introducen en una base de datos común para todos los países participantes. Una vez cotejados ciertos datos, las muestras se anonimizan de manera irreversible. La distribución del número de casos seleccionados que cumplen los criterios para entrar en el estudio en Castilla y León es la siguiente: daño hepático, 34; agranulocitosis, 27; miopatía/rabdomiolisis, 8; alteraciones psiquiátricas por mefloquina, 4; rotura de tendón, 2; alargamiento del segmento QT, 1; lo que suma en total 76 casos en nuestra comunidad. El número de muestras que se han recogido hasta ahora, procedentes de estos casos, es de 28, lo que supone el 35% de las muestras recogidas en toda España (79). Hasta marzo de 2007 los casos que se han recogido por tipo de reacción adversa (España, Castilla y León) se distribuyen de la siguiente manera: miopatía/rabdomiolisis, (41,6); agranulocitosis (17,13); daño hepático (13,5); rotura tendón (4,1); alteraciones psiquiátricas, (0,3); y alargamiento del intervalo QT (1,0). El número total de muestras recogidas en Europa es de 220; en España se ha recogido el 28% de las muestras (61 hasta septiembre de 2006). La distribución por tipo de reacción adversa se muestra en la figura 1.

Fig. 1. Número de muestras recogidas hasta septiembre de 2006



Como muestran los datos, la escasa frecuencia de las reacciones adversas estudiadas hace necesaria la colaboración internacional para conseguir un número suficiente de casos. El papel de la farmacogenética en todos los aspectos de la terapia con medicamentos es cada vez mayor, lo que exige a los profesionales sanitarios una implicación mayor en este campo tan complejo pero prometedor. Para la farmacovigilancia, la farmacogenética puede representar en el futuro una de las principales herramientas para detectar individuos susceptibles de sufrir determinadas

reacciones graves y, por tanto, nos permitirá cumplir con uno de los objetivos más importantes de esta tarea de vigilancia epidemiológica: ser capaces de prevenir las reacciones adversas a fármacos.

Animamos a la participación en este estudio mediante la notificación por la vía habitual de las reacciones de interés y la colaboración posterior con la recogida de datos de los pacientes y de la correspondiente muestra de sangre.

(Para todo lo referente a este estudio dirigirse a la siguiente dirección de correo electrónico, salado@ife.uva.es)

Ranelato de estroncio y alopecia. A propósito de un caso

El ranelato de estroncio (Protelos[®], Osseor[®]) es un fármaco comercializado en el año 2005 para prevenir las fracturas en la osteoporosis posmenopáusica. Las reacciones más frecuentes asociadas a este fármaco son náuseas, diarrea y cefaleas y en la piel se han descrito dermatitis y eccema. También se han descrito, más raramente, casos de tromboembolia venosa y trastornos neurológicos. Se presenta un caso de alopecia asociada al ranelato de estroncio (Osseor[®], Protelos[®]) que nos ha sido notificado recientemente al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León:

“Mujer de 51 años que en junio de 2006 inició un tratamiento con Osseor[®], 2 g diarios por osteoporosis. Veinte días después se le produjo una caída del cabello, al principio localizada (alopecia areata), y después extendida a todo el cuero cabelludo. La paciente no tomaba otra medicación. En octubre de 2006 se suspendió el tratamiento con Osseor[®], no habiéndose recuperado de la reacción. En diciembre de 2006 comenzó también a perder el pelo de las pestañas y de las cejas; en esa fecha le empezó a salir algo de pelo, aunque continuaba la caída. Recibió tratamiento en un centro capilar, sin resultados. Con posterioridad es remitida a una consulta de dermatología donde le prescribieron corticoides orales y tópicos. En marzo de 2007 la paciente estaba “estable”, observándose una lenta mejoría. En las pruebas de laboratorio no se encontraron hallazgos significativos.”

Ni en las fichas técnicas de las dos especialidades comercializadas con este principio activo ni en otras fuentes más específicas consultadas se ha encontrado ningún caso de alopecia asociada a este medicamento. Otros metales, como el talio y el litio, se han asociado con alopecia, por lo que cabría pensar que el estroncio también podría inducirla, aunque no se ha encontrado ninguna referencia que apoye esta suposición.

Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia

Hasta marzo de 2007, el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha recogido 40 notificaciones en las que aparecía el ranelato de estroncio como medicación de los pacientes; en tres notificaciones la reacción que se comunicaba era alopecia (tabla 1), lo que supone el 7,5% de las notificaciones por este fármaco. La dosis de ranelato de estroncio fue de 2 g/día en los 3 casos – la dosis habitual –; la indicación terapéutica fue osteoporosis en 2 de los casos y en el tercero la indicación se desconocía. En ninguno de los casos se describía medicación concomitante. La reacción no desapareció al retirar la medicación en 2 casos; en uno no se retiró y la reacción continuó. La proporción de notificaciones totales de alopecia en mujeres mayores de 45 años recogidas en FEDRA, durante el periodo de comercialización del ranelato de estroncio, ha sido del 0,6%.

Tabla 1. Casos de sospecha de alopecia por ranelato de estroncio notificados al SEFV

edad (años)	otras reacciones	periodo de inducción (días)	pruebas laboratorio	desenlace
51	no	20	normal	en recuperación
74	no	1	-	-
57	eccema, exfoliación piel, diarrea, dispesia y conjuntivitis	45	normal	-

En la base de datos de la Agencia Inglesa de Medicamentos (*Medicines and Health Care products Regulatory Agency - MHRA - www.mhra.gov.uk*) se han encontrado otros 3 casos notificados de alopecia por ranelato de estroncio, de un total de 206 notificaciones para este fármaco durante el periodo considerado.

Aunque se trata de una reacción adversa desconocida para este medicamento, la secuencia temporal, la mejoría paulatina que está experimentando la paciente del caso que se comenta tras la retirada, y la exclusión de causas alternativas, hacen que este caso sea de particular interés para sospechar una relación causal entre el fármaco y la reacción. En las estimaciones habituales llevadas a cabo con la información disponible se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la ingesta del ranelato de estroncio y la aparición de alopecia. Si bien la alopecia no pone en peligro la vida de la paciente, sí puede tener consecuencias de tipo psicológico, más aún en el grupo de pacientes al que va destinada esta medicación. El ranelato de estroncio es un fármaco del que se dispone de poca experiencia de uso, que podría llegar a ser utilizado en un gran número de mujeres. Ante esta incipiente señal, recomendamos atención a cualquier signo de alopecia tras su administración.

Cabergolina y riesgo de valvulopatía cardiaca

Cabergolina es un derivado ergótico que actúa como agonista dopaminérgico, autorizado para el tratamiento de los signos y síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson (Sogilen®) y para el tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia (Dostinex®). Tanto para pergolida como para cabergolina, se han observado valvulopatías que se producen como consecuencia de una reacción fibrótica que produce una restricción en el movimiento normal de las válvulas, generando regurgitación que en algunos casos requiere el recambio valvular.

La información disponible sobre la reversibilidad de las valvulopatías tras la interrupción del tratamiento es limitada; así como sobre la asociación de este riesgo con el uso de cabergolina para el tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia. En consecuencia, mientras se aportan nuevos resultados, la AEMPS ha adoptado las siguientes medidas:

- restringe la indicación de cabergolina en la enfermedad de Parkinson a terapia de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan al tratamiento con un derivado no ergótico, tanto en monoterapia como en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa.
- se contraindica su uso en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía cardiaca de cualquiera de las válvulas y/o con antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.

• se debe realizar un ecocardiograma al inicio del tratamiento para descartar cualquier evidencia anatómica de valvulopatía cardiaca y, como seguimiento, un ecocardiograma entre el 3º y 6º mes tras el inicio del tratamiento. Posteriormente cada 6-12 meses en función de una valoración clínica individual. Se debe interrumpir dicho tratamiento si se detecta comienzo o empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular.

• en los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con cabergolina para la enfermedad de Parkinson se debe realizar un ecocardiograma para evaluar la conveniencia de la continuación de dicho tratamiento.

Más información en la página web de la Sociedad Española de Neurología (www.sen.es).

Otras alertas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

- Ketorolaco: cambio a medicamento de uso hospitalario.
- Linezolid (Zyvoxid®): Restricción de indicaciones en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.
- Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres.
- Restricciones de uso y advertencias sobre reacciones hepáticas severas de telitromicina (Ketek®).
- Fibrosis sistémica nefrogénica y contrastes de gadolinio para resonancia magnética.
- Bloqueantes alfa1-adrenérgicos y Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS).

El texto completo de estas alertas está disponible en la página web www.agemed.es

Notificación a través del teléfono: Puede hacerlo llamando al **983 263 021**

Notificación a través de la página web: www.ife.uva.es

Se ruega a todos aquéllos que deseen recibir la versión electrónica de este Boletín, envíen una petición en este sentido: kika@ife.uva.es



CENTRO REGIONAL DE
FARMACOVIGILANCIA
DE CASTILLA Y LEÓN
Facultad de Medicina
VALLADOLID

BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, María Sainz Gil y Luis H. Martín Arias

Colaboran en este número: Inés Salado Valdivieso, Diego Macías St-Gerons, Sara Ortega González, Pilar García Ortega

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacopatología. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid

Tfno.: 983 26 30 21 – Fax: 983 25 49 24 – e-mail: farmacovigilancia@ife.uva.es; ife@ife.uva.es; www.ife.uva.es – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico
GRÁFICAS GERMINYL, S. Coop. Ltda.