

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número veinte. Octubre 2004. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

- 1 **E**ditorial

 - 1.1. Nuevo formato del boletín

- 2 **A**rtículos

 - 2.1. Pancreatitis asociada a medicamentos

- 3 **N**otas **I**nformativas de la **A**gencia **E**spañola de **M**edicamentos

 - 3.1. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes.
 - 3.2. Posible confusión en las presentaciones de Ventolin[®] (salbutamol).

- 4 **V**Jornadas de **F**armacovigilancia

EDITORIAL

Nuevo formato del boletín

El boletín de farmacovigilancia se edita en Castilla y León desde el año 1990. En un principio se enviaba sólo a los médicos colegiados; en la actualidad, se envía a los médicos colegiados a través de las direcciones que nos suministran los colegios profesionales de las distintas provincias, y también a los farmacéuticos, tanto de hospital como a los de oficina de farmacia; a estos últimos a través del correspondiente colegio profesional.

Se editan alrededor de 13.000 ejemplares del Boletín de la Tarjeta Amarilla de Castilla y León. Hasta la fecha se han editado 20 números ordinarios y uno extraordinario; salvo el número extraordinario, estos boletines solían tener 8 páginas. Tal vez uno de los aspectos de más interés del boletín es el saber si es leído, y en última instancia, si es de utilidad práctica a la hora de la prescripción o de la interpretación de los síntomas de alguna

reacción adversa. Todo eso no lo conocemos; no obstante, pensamos que el hecho de la llegada del boletín por correo o el hecho de verlo encima de la mesa es una llamada de atención sobre el mensaje que tratamos de transmitir de que el beneficio comporta un riesgo y de que los medicamentos no están exentos de estos riesgos. Además es un recordatorio del deber que tenemos los profesionales sanitarios de notificar aquellas reacciones que nos parecen sospechosas de haber sido producidas por los medicamentos.

Hemos pensado que el formato que hoy presentamos cumple mejor la tarea de dar a conocer datos y noticias sobre problemas asociados a los medicamentos. Se trata de un formato de 4 páginas más fácil de componer y de editar y por supuesto más barato; esto nos permitirá editar más números. Sí podemos decir que la distribución de un número del boletín se sigue de un aumento notable de la notificación.

Pancreatitis asociada a medicamentos

La pancreatitis aguda es una inflamación del páncreas, con afectación variable de los tejidos adyacentes. Es un trastorno que puede ser grave y que está asociado a una elevada morbilidad y mortalidad. Su incidencia anual se estima entre 5 y 50 casos por 100.000 habitantes¹; esta incidencia significa que en España podrían aparecer entre 2000 y 20.000 nuevos casos anuales; en determinados grupos de población la incidencia de pancreatitis aguda es incluso superior, por ejemplo en pacientes con SIDA esta oscila, según los estudios, entre el 4 y el 22%². La enfermedad se caracteriza clínicamente por dolor abdominal³, acompañado por un incremento de los niveles de enzimas pancreáticas. En cuanto a su evolución suele ser un proceso autolimitado aunque en ocasiones, como se ha mencionado, puede llevar a un desenlace fatal. La mortalidad total debida a pancreatitis varía del 2 al 10%⁴; la mortalidad en niños es más elevada, hasta el 20-25%⁵.

Existen diversos factores de riesgo asociados a esta patología; los principales son la ingesta de alcohol y las enfermedades de las vías biliares (cálculos), que están presentes en el 80 % de los casos⁵. En los hombres el alcohol constituye la primera causa de pancreatitis aguda mientras que en las mujeres son los cálculos biliares. Otros factores de riesgo incluyen hiperlipidemias, hipercalcemia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, traumatismos, infecciones y, por lo que nos interesa particularmente, también los medicamentos. Hasta hoy no se han identificado los mecanismos desencadenantes del cuadro inflamatorio. La hipótesis más aceptada considera que la pancreatitis se produce cuando las enzimas proteolíticas producidas por el órgano se activan en el propio páncreas en lugar de en la luz intestinal. La destrucción celular llevada a cabo por las enzimas desencadenaría el proceso inflamatorio propio de la pancreatitis aguda.

Del 2 al 5% de los casos de pancreatitis aguda se atribuye al consumo de fármacos. Se han sugerido distintos mecanismos por los que los fármacos pueden inducir pancreatitis; estos incluyen constricción del *ductus* pancreático; inmunosupresión, efectos citotóxicos, efectos osmóticos, efectos de presión o de metabolismo; trombosis arteriolar; toxicidad celular directa e implicación hepática⁶. Algunos medicamentos, como azatioprina, mercaptopurina, metronidazol, aminosalicilatos y sulfonamidas, parecen causar el daño mediante un fenómeno de hipersensibilidad y conducirían a pancreatitis dentro del primer mes después de la exposición. Otros, como pentamidina, ácido valproico y didanosina, parecen causar daño tras semanas o meses de exposición, posiblemente debido a la acumulación de metabolitos tóxicos. También hay casos, como el paracetamol, que pueden causar pancreatitis tras la ingesta de una sobredosis⁵.

Entre los fármacos que se han asociado con más fuerza a la aparición de pancreatitis aguda se encuentran el antiretroviral didanosina; los aminosalicilatos utilizados en la enfermedad intestinal crónica como la mesalazina; el ácido valproico; los estrógenos; el calcio; el estiboglucuronato cálcico; los diuréticos tiazídicos; la asparaginasa; la azatioprina y la furosemida. Además de estos, hay otros fármacos que también han sido relacionados con

pancreatitis, es el caso de los IECA (captoprilo, enalaprilo y lisinopril), la pentamidina, la mercaptopurina, las sulfamidas, las tetraciclinas, el sulindaco, la metildopa, el metronidazol, la cimetidina, el paracetamol, la clozapina y la zalcitabina. Por último existen algunos fármacos para los que la relación entre su uso y la aparición de la reacción adversa no está tan clara; entre estos se citan la lamivudina, la eritromicina, la nitrofurantoína, el cisplatino, la ciclosporina y los alcaloides de la vinca^{6,7}.

Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia

En la base de datos de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia hay recogidas, desde 1985 hasta el 4 de mayo de 2004, 172 notificaciones de pancreatitis por fármacos. 7 de los casos tuvieron un desenlace mortal, lo que representa un 4% de los casos notificados, probablemente los más graves. Sesenta y siete casos fueron considerados como graves y el resto presentó una gravedad moderada o leve. La mediana de edad de los pacientes que desarrollaron las pancreatitis notificadas fue de 49 años, hubo casos de todas las edades, desde 7 a 86 años. Ochenta y siete notificaciones correspondían a mujeres y 80 a hombres (en 5 casos se desconocía el sexo del paciente).

En la tabla 1 se muestran los principios activos incluidos como sospechosos de haber producido pancreatitis en al menos 4 notificaciones.

TABLA 1

Distribución de las notificaciones por principios activos. Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (1985-2004)

| Principios activos | Número notificaciones (%) | Principios activos | Número notificaciones (%) |
|-------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|
| Azatioprina | 13 (7.6) | Codeína | 5 (2.9) |
| Enalapril | 13 (7.6) | Diclofenaco | 5 (2.9) |
| Valproato | 8 (4.6) | Lamivudina | 5 (2.9) |
| Estavudina | 8 (4.6) | Propofol | 5 (2.9) |
| Mesalazina | 7 (4.0) | Atorvastatina | 4 (2.3) |
| Ácido acetilsalicílico | 6 (3.5) | Captopril | 4 (2.3) |
| Furosemida | 6 (3.5) | Ciprofloxacino | 4 (2.3) |
| Meglumina | 6 (3.5) | Hydroclorotiazida | 4 (2.3) |
| Ranitidina | 6 (3.5) | Metamizol | 4 (2.3) |
| Didanosina | 6 (3.5) | Paracetamol | 4 (2.3) |
| Amoxicilina+clavulánico | 5 (2.9) | Prednisona | 4 (2.3) |
| Clortalidona | 5 (2.9) | | |

Los siguientes principios activos han sido medicación sospechosa en 2 o 3 notificaciones: clopidogrel, cotrimoxazol, fentanilo, gemfibrozilo, lisinopril, lovastatina, metronidazol, pantoprazol, piroxicam, ramipril, anfotericina B, asparaginasa, carvedilol, ciclosporina, cimetidina, claritromicina, dexketoprofeno, efavirenz, eritromicina, etinilestradiol, famotidina, fluvastatina, glibenclamida, hesperidina, indinavir, isoniazida, itraconazol, lidocaina, lorazepam, nitroglicerina, noscapina, olanzapina, paroxetina, pentamidina, pravastatina, raloxifeno, ritonavir, rocuroonio, bromuro, saquinavir, simvastatina y tamoxifeno.

Por grupos terapéuticos, los más frecuentes fueron: inhibidores de la transcriptasa inversa, IECA, inmunosupresores, AINE y estatinas. Les siguen en número de veces notificados los antagonistas H2, las benzodiazepinas y fármacos relacionados, los antiepilépticos, los antiinflamatorios intestinales (ac. aminosalicílico y derivados), los inhibidores de la proteasa, los opioides, diuréticos, glucocorticoides, fluoroquinolonas, medios de contraste iodados para rayos X, penicilinas, anestésicos generales, macrólidos, sulfonamidas y vitamina B.

Aunque la frecuencia de pancreatitis producida por fármacos es generalmente baja, el hecho de que sea un

cuadro potencialmente grave y que pueda llevar a un desenlace mortal, hace que la identificación a tiempo del agente causal sea de gran importancia para atajar la enfermedad. Hay datos de que muchos fármacos pueden producir o contribuir a la aparición de pancreatitis aguda: llama la atención a este respecto los casos producidos por estatinas. La cifra de fármacos asociados a esta patología parece estar aumentando, aunque los mecanismos aún no se conocen. Cuando no exista alcoholismo ni enfermedades de las vías biliares, hay que valorar la posibilidad de que la pancreatitis haya sido inducida por medicamentos; el hecho de que exista alcoholismo o enfermedad de las vías biliares no excluirá la posibilidad de que un medicamento contribuya a precipitar el cuadro. Ante la mínima sospecha de una pancreatitis aguda, deben retirarse todos los fármacos y proceder rápidamente al diagnóstico y tratamiento de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindkvist B, Manjer J et al. Increasing incidence or first attacks of acute pancreatitis in a defined population in Sweden 1985-1999. *Pancreatology* 2002; 2:217-361.
2. Maxson CJ, Greenfield SM et al. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'- dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:708-713.
3. Greenberger NJ, Toskes PP. Acute and chronic pancreatitis. Harrison's principles of internal medicine. McGraw Hill. 15th ed. 2001.
4. Mitchell RMS, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *The Lancet* 2003; 361:1447-55.
5. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330:1198-1210.
6. Underwood TW, Frye CB. Drug-induced pancreatitis. *Clin Pharm* 1993; 12:440-6.
7. Wilmlink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf* 1996; 14:406-423.

NOTAS INFORMATIVAS

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina en niños y adolescentes (ISRS)

Recientemente se ha tenido conocimiento de casos de ideación suicida en niños y adolescentes con depresión tratados con paroxetina. El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos ha revisado la eficacia y seguridad de paroxetina en este grupo de población. Este Comité concluyó que la relación beneficio-riesgo de paroxetina era desfavorable para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Los datos de los ensayos clínicos no demuestran eficacia y sugieren un aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida.

Aunque ninguno de los ISRS disponibles en España tiene autorizada la indicación en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, los datos disponibles sugieren que estos medicamentos son prescritos a este grupo de población. Por ello, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en su reunión del 16 de junio pasado, ha procedido a evaluar el balance beneficio-riesgo de los ISRS en el tratamiento de los trastornos depresivos en niños y adolescentes.

El CSMH concluyó que los datos disponibles no avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, por lo que la AEMPS considera necesario recordar que los ISRS no deben de ser utilizados en este grupo de población. Mas información en: <http://www.emea.eu.int/htms/human/referral/list.htm>

Posible confusión en las presentaciones de Ventolin® (salbutamol)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha tenido conocimiento a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la

Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, de varios casos de utilización por vía oral en lactantes de la especialidad farmacéutica Ventolin® solución para respirador 10 ml, cuya concentración de salbutamol es de 5 mg por ml.

El error se produce por la existencia de 2 presentaciones farmacéuticas líquidas que pueden llegar a confundirse entre sí:

| Presentación | Vía administración |
|---|--|
| Ventolin® solución para respirador 10 ml (Salbutamol 5 mg/ml) | Inhalatoria, mediante respiradores o nebulizadores mecánicos o automáticos (no manuales) |
| Ventolin® jarabe 100 ml (Salbutamol 0,4 mg/ml) | Oral, mediante cucharaditas |

Así, si el médico al prescribir jarabe por vía oral, indica en la receta "Ventolin solución", el farmacéutico puede interpretar que se trata de la especialidad farmacéutica "Ventolin solución para respirador", cuya concentración es más de 10 veces superior a la del jarabe oral. Esto motiva los episodios de intoxicación en lactantes y niños de corta edad tales como: alteraciones gastrointestinales, dolor abdominal, agitación, nerviosismo, temblores, incluso convulsiones que requieren atención hospitalaria.

Por todo lo anterior, se establecen a continuación las siguientes recomendaciones:

| En la prescripción (Médico) |
|--|
| Conocer la existencia de las 2 formas farmacéuticas, y de la posibilidad de error y de sobredosificación |
| Expresar claramente en la receta médica, que se trata del jarabe o de la solución inhalatoria para respirador |
| Atención cuidadosa en el momento de la selección de la forma farmacéutica al elaborar la receta médica asistida por programas de gestión clínica |
| Informar de la forma de administración del medicamento prescrito, sea por vía oral (jarabe) o por vía inhalatoria (solución para respirador) |

| En la dispensación (Farmacia) | |
|---|---|
| Comprobar que la medicación prescrita corresponde con la forma farmacéutica adecuada al caso, y que el usuario conoce perfectamente la forma de utilización | Advertir al usuario, que la presentación " solución" precisa de dispositivos especiales para ser inhalado |
| Ante la duda, confirmar la prescripción con el médico prescriptor | Confirmar con el paciente o familiar la vía de administración que va a utilizar, vía oral (jarabe) o vía inhalatoria (nebulizador mecánico o automático). |

V JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema Español de Farmacovigilancia va a celebrar en **Barcelona** los días **12 y 13 de noviembre de 2004** las **V Jornadas de Farmacovigilancia**, organizadas por el *Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la *Fundació Institut Català de Farmacologia*, con la colaboración del Hospital Vall d'Hebron.

El programa diseñado por el Comité Científico aborda importantes aspectos del ámbito de la farmacovigilancia y de los efectos indeseados de los medicamentos que serán tratados en tres mesas redondas:

- Cómo mejorar la eficiencia de la notificación espontánea
- La hepatotoxicidad inducida por medicamentos
- Las hemorragias digestivas asociadas al uso de medicamentos

Las Jornadas están dirigidas a todos los profesionales sanitarios interesados por la farmacovigilancia y por el problema de las reacciones adversas a los medicamentos. Se anima a todos ellos a participar activamente, incluyendo la presentación de comunicaciones libres a las mesas redondas (presentaciones orales) o la presentación en for-

ma de cartel de comunicaciones sobre temas relacionados con la farmacovigilancia o la farmacoepidemiología.

Información e inscripciones:

Secretaría Técnica de las Jornadas:

SuportServeis

C/Calvet 30, entr. 2ª
08021 Barcelona
Tel: 93 201 75 71 Fax: 93 201 97 89
e-mail: suport@suportserveis.com
www.suportserveis.com

Fundació Institut Català de Farmacologia

P. Vall d'Hebron, 119-129
08034 Barcelona
Tel: 93 428 30 29 – 93 428 31 76
Fax: 93 489 41 09
e-mail: hag@icf.uab.es
www.icf.uab.es

¿Qué Notificar?

1. Todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado.
2. Reacciones adversas graves o mortales que den lugar a malformaciones congénitas
3. Reacciones que aparezcan en pacientes especiales: ancianos, niños, embarazadas, hepatópatas, diabetes, etc.
4. Reacciones poco frecuentes o desconocidas.
5. Interacciones.

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

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



Junta de Castilla y León
Consejería de Sanidad



Sistema Español de Farmacovigilancia



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

BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, María Sáinz Gil y Luis H. Martín Arias
Colaboran en este número: Juan José Corte García, Diego Macías S. Geron, Inés Salado Valdivieso

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid
Tfno.: 983 26 30 21 – Fax: 983 42 30 22 – e-mail: farmacovigilancia@ife.uva.es; ife@ife.uva.es – Internet: <http://www.ife.uva.es> – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico
GRVFCVS GERMINVL, S. Coop. Ltda.