

1. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS REGISTRADAS EN EL CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS (CMBD). 2. NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD EMITIDAS POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.

1. Reacciones adversas a medicamentos registradas en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).

El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) es una fuente de documentación constituida por datos de carácter clínico, demográfico y administrativo procedentes del informe de alta hospitalario del paciente.

La informatización de los diagnósticos hospitalarios al alta permite evaluar de forma periódica la epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos (RAM). Ello es posible gracias a que la ICD9-MC, que es el acónimo de la Clasificación Internacional de enfermedades, novena edición, cuyo objetivo es clasificar las enfermedades, afecciones y causas externas de enfermedades y traumatismos, con objeto de recopilar información sanitaria, tiene una clasificación suplementaria de causas externas de lesiones e intoxicaciones (códigos E), que en el caso de las RAM, los códigos E930-E949 son de uso obligatorio. Estos códigos nunca son el diagnóstico principal, pero acompañan a éste para indicar, por ejemplo, que la causa de un ingreso por hemorragia digestiva es un medicamento, o acompañan a un diagnóstico secundario para indicar, por ejemplo, que durante el ingreso el paciente presentó una hemorragia retroperitoneal por la administración de una heparina.

El CMBD de la Región de Murcia, en lo que a hospitales del Servicio Murciano de Salud se refiere, recoge que en cerca del 2.5% de los ingresos hospitalarios anuales se ha registrado una RAM, como causa del ingreso. Estas cifras se mantienen estables en los últimos 5 años. Otros estudios realizados en España han obtenido unos valores comprendidos entre el 1,1 y el 3,9% (1-4).

Todas estas RAM son graves porque han sido causa de ingreso hospitalario, aunque este análisis no cuantifica todos los ingresos causados por RAM, ya que se han excluido aquellos en los que fallece el paciente, las intoxicaciones, etc. Tampoco representa el total de las graves ya que no se tienen en cuenta aquellas que han sido atendidas en Urgencias (shock anafiláctico, convulsión, hiponatremia,...) ni las que son diagnosticadas y tratadas ambulatoriamente aunque requieran la participación de un especialista (hipertiroidismo/hipotiroidismo, depresión con ideas suicidas,...) ni las malformaciones congénitas, abortos y defectos de nacimiento producidas por medicamentos.

Se ha utilizado la fuente de CMBD para identificar el número de episodios de ciertos diagnósticos que usualmente se asocian a reacciones adversas a medicamentos y estimar la frecuencia con la que estos episodios aparecen asociados a un código E930-E949.9, al objeto de poner de manifiesto en que medida estas reacciones se integran en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

De los datos existentes en el registro de CMBD de los hospitales de la Región de Murcia (años 2005-2010) se han identificado algunos diagnósticos frecuentemente relacionados por la bibliografía con RAM: agranulocitosis, alteraciones extrapiramidales, anemia aplásica, eritema multiforme, hemorragia digestiva alta, hiponatremia/SIADH, lesión hepática aguda y trombocitosis secundaria, y se ha analizado la proporción existente entre los episodios de estos diagnósticos, que fueron codificados como E-930 a E-949.9 en CMBD y los datos obtenidos de la base de datos de farmacovigilancia de las mismas RAM, notificadas espontáneamente al Centro Regional de Farmacovigilancia, para ver la concordancia entre los dos sistemas.

Se encontraron 4.482 casos registrados pertenecientes a los diagnósticos seleccionados, de los que 2.293 (47%) correspondían a casos codificados en CMBD como efecto adverso a medicamento (códigos E-930 a E-949.9), con la siguiente distribución en la Región de Murcia: en un 75.2% de las agranulocitosis, 11.6% de las alteraciones extrapiramidales, en un 48.8% de las anemias aplásicas, en el 34% de eritemas multiformes, en el 15.3% de hemorragia gastrointestinal alta, en el 34.4% de hiponatremia/SIADH, en el 22.2% de las lesiones hepáticas agudas y el 62.5% por trombocitosis secundaria de los casos identificados. En la Tabla 1 se observan los 8 síndromes que fueron registrados como causa de ingreso y asociados a una RAM y en la Tabla 2, se comparan estos síndromes con los casos de ese tipo recibidos en el Centro de Farmacovigilancia.

Durante los años 2005-2010 se notificaron por los centros hospitalarios, un total de 765 notificaciones espontáneas, de las que 149 se correspondían a RAM relacionadas con los diagnósticos anteriormente indicados, lo que pone de manifiesto una clara infranotificación para ciertos diagnósticos intrahospitalarios, ya que de los 2.293 casos que se registraron en CMBD para esos diagnósticos asociados a RAM, solo se recibieron en el Centro de Farmacovigilancia 149, es decir un 7% aproximadamente, y aunque claro está que probablemente en el análisis diferencial finalmente resultara que no fueran por el fármaco, sigue siendo mucha la diferencia.

Llama la atención, por tanto, la infranotificación especialmente con diagnósticos habitualmente asociados a RAM o diagnósticos identificados o al menos sospechados, graves y de gran interés para la farmacovigilancia, las alteraciones hematológicas graves, la NET/SSJ, las hepatopatías agudas graves, las hemorragias digestivas, las malformaciones congénitas, son algunos ejemplos de enfermedades

Tabla 1. Número de episodios con ingreso por grupo de categorías clínicas (diagnóstico principal) y número de los mismos con RAM (primer diagnóstico secundario E930-E949). CMBD Servicio de planificación y financiación sanitaria Región de Murcia, años 2005-2010.

Enfermedad	Nº de Episodios	Nº de Episodios con E930-949.9 (%)
Agranulocitosis	1104	75.2
Alt. Extrapiramidales	662	11.6
Anemias aplásicas	340	48.8
Hemorragia G-I	813	15.3
Eritremas multiformes	53	34
Hiponatremia/SIADH	459	34.4
Alt. hepáticas	311	22.2
Trombocitosis 2aria	662	62.5
TOTAL	4.482	47

Tabla 2. Número de episodios con ingreso por grupo de categorías clínicas y con RAM (primer diagnóstico secundario E930-E949) y Notificación espontánea del Centro de Farmacovigilancia de Murcia, años 2005-2010.

Enfermedad	Nº de Episodios con E930-949.9 (%)	Nº de Notificaciones espontáneas
Agranulocitosis	75.2	32
Alt. Extrapiramidales	11.6	18
Anemias aplásicas	48.8	0
Hemorragia G-I	15.3	13
Eritremas multiformes	34	1
Hiponatremia/SIADH	34.4	3
Alt. hepáticas	22.2	62
Trombocitosis 2aria	62.5	10
TOTAL	2.293	149

producidas por fármacos que se diagnostican y se siguen en el medio hospitalario, dentro de la atención especializada. Además son algunas de las RAM que más frecuentemente que más frecuentemente han provocado la retirada o la restricción de uso de los medicamentos y sin embargo de estos 8 síndromes (ver tabla 2) apenas se han recibido en el

Centro de Farmacovigilancia el 7% de los mismos. Por tanto, es necesario reforzar la notificación de RAM entre los profesionales de los centros hospitalarios, ya que las RAM que causan ingreso o prolongación de la estancia hospitalaria tienen un gran impacto sanitario y económico.

Bibliografía

1. Armadans L, Carné X, Laporte JR. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Métodos y resultados. *Med Clin (Barc)* 1998;91:124-7.
2. Garijo B, De Abajo FJ, Castro MAS, Lopo CR, Carcas A, Frías J. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clin Esp* 1991;188:7-12.

3. Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Safety* 1991;6:450-59.

4. Planells C, Rodríguez JM, Jiménez NV. Reacciones adversas a medicamentos que motivan la admisión hospitalaria detectadas mediante el diagnóstico de ingreso. *Farm Hosp* 1993;17:133-43
5. Farmacovigilancia en el CMBD. RAM, boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Volumen 13 nº3. Diciembre 2006.

2. Notas de seguridad sobre medicamentos.

Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia (NI 22/2011).

Espironolactona es un diurético ahorrador de potasio que actúa mediante inhibición competitiva de la aldosterona. El efecto resultante es la pérdida de agua y sodio urinarios, y la retención de potasio e hidrógeno. Se encuentra autorizado en España para su administración por vía oral en comprimidos de 25 mg y 100 mg para el tratamiento de la hipertensión arterial (la dosis inicial habitual es de 50-100 mg al día) y de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) clases III y IV de la NYHA (habitualmente 25 mg al día).

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano ha seguido recibiendo notificaciones de casos de hiperpotasemia asociados al uso de espironolactona. En algunos casos^{4,5} los pacientes recibían dosis inadecuadas (100 a 300 mg diarios) de espironolactona, o junto con más de un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina (IECA) o con otros ahorradores de potasio, o incluso manteniendo suplementos de potasio.

Teniendo en cuenta la situación, se recomienda a los profesionales sanitarios las siguientes medidas:

Debe evitarse el uso concomitante con otros diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno) o antagonistas de la aldosterona (eplerenona, drospironona).

Debe evitarse el uso de suplementos de potasio orales en pacientes con niveles séricos de potasio > 3,5 mmol/L. Debe recordarse que el uso simultáneo con IECA, ARA-II, beta-bloqueantes, heparinas, AINE y sal de mesa para hipertensos facilita la aparición de hiperpotasemia. Los controles de potasio y creatinina séricos deben realizarse en la semana siguiente al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis de espironolactona, posteriormente cada mes durante los 3 primeros meses, luego cada trimestre durante un año y tras el año de tratamiento, cada seis meses.

En pacientes de más de 80 años debe valorarse la filtración glomerular y una posible insuficiencia renal oculta. Interrumpir transitoria o definitivamente el tratamiento si los niveles séricos de potasio son > 5 mmol/L o de creatinina son >4 mg/dL.

Domperidona y riesgo cardíaco (NI 24/2011).

Domperidona es un agente procinético, con actividad antidopaminérgica que posee propiedades antieméticas. En España se encuentra disponible actualmente bajo los nombres comerciales de Motilium® y Domperidona Gamir®, autorizados en adultos para el alivio de las náuseas y vómitos, sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal alto y regurgitación del contenido gástrico. En niños, el uso de domperidona está autorizado para el alivio de las náuseas y vómitos. Algunos estudios epidemiológicos muestran que domperidona puede asociarse con un aumento de riesgo de arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardíaco. Este riesgo parece ser superior en pacientes mayores de 60 años, o en aquellos que toman dosis diarias superiores a 30 mg.

Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Valorar si el paciente tiene antecedentes de patología cardíaca a la hora de prescribir domperidona, teniendo especial precaución en pacientes con antecedentes de prolongación de intervalos de la conducción cardíaca, particularmente QTc, con trastornos electrolíticos significativos o enfermedades cardíacas subyacentes como insuficiencia cardíaca congestiva.

- Utilizar la menor dosis eficaz posible, tanto en adultos como en niños.

- Tener especial precaución en el uso de domperidona en pacientes de edad avanzada o en aquellos que utilizan dosis altas de domperidona.

Atomoxetina (Strattera®) y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca: (NI 20/2011).

Atomoxetina (Strattera®) está indicado en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en

niños a partir de los 6 años y adolescentes, como parte de un programa completo de tratamiento. El tratamiento se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH. Un análisis reciente de los datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados con atomoxetina en niños y adultos, indicó que la mayoría de los pacientes tratados con atomoxetina experimentan un modesto incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, una proporción de pacientes tratados con atomoxetina experimentaron cambios clínicamente relevantes en la frecuencia cardíaca (20 lpm o más) o en la presión arterial. Como no ha sido posible identificar factores de riesgo o grupos específicos de pacientes de especial riesgo, se considera necesario una evaluación clínica y cardiovascular antes y durante el tratamiento con atomoxetina, especialmente en aquellos pacientes que pueden ser susceptibles de un empeoramiento de su situación clínica por este motivo. En el caso de que antes del inicio o durante el tratamiento se identificasen antecedentes o la aparición de enfermedad cardiovascular, se debe llevar a cabo una valoración por un cardiólogo.

A la vista de todo esto se ha contraindicado atomoxetina en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave.

En aquellos pacientes en los que se esté considerando el tratamiento, se recomienda realizar un minucioso examen físico e historia clínica para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca.

Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes que pudiesen empeorar por un aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, tales como pacientes con hipertensión, taquicardia, o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.

La frecuencia cardíaca y la presión arterial se deben medir y registrar en todos los pacientes antes de que comiencen el tratamiento con atomoxetina, así como después de cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses durante el tratamiento.

Somatropina: evaluación beneficio riesgo favorable en las condiciones autorizadas.

La somatropina es hormona de crecimiento humana obtenida por tecnología de ADN recombinante. Se utiliza para el tratamiento de distintas entidades clínicas que cursan con déficit de crecimiento y talla baja entre las que se incluyen: trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento, trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica y trastorno del crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional.

Tras la evaluación europea llevada a cabo, se confirma que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen somatropina permanece favorable para las indicaciones terapéuticas y dosis autorizadas y que Somatropina no debe administrarse si existe evidencia de actividad tumoral y no deben excederse las dosis máximas establecidas.

Inhibidores de la Bomba de Protones y riesgo de hipomagnesemia.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) inhiben la secreción de ácido gástrico, por bloqueo del sistema enzimático adenosina trifosfatasa de hidrógeno-potasio de las células parietales gástricas. Actualmente se encuentran autorizados un importante número de medicamentos que contienen IBP (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol), constituyendo uno de los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados.

Las indicaciones autorizadas para estos medicamentos son, en términos generales, úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, reflujo gastroesofágico, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras gástricas y duodenales relacionadas con el tratamiento con AINE y tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociadas a infección por *Helicobacter pylori*.

En septiembre de 2008, el Centro Regional de Farmacovigilancia de Andalucía recibió la primera notificación espontánea de un caso de hipomagnesemia grave asociada al uso de un IBP, se trataba de un paciente sometido a tratamiento a largo plazo con omeprazol 20mg/día, que ingresó en el hospital con un cuadro de tetania y que con posterioridad presentó una crisis convulsiva y un episodio de taquicardia ventricular en relación con la hipocalcemia severa que desarrolló de modo secundario a la hipomagnesemia.

Una importante característica de muchos de los pacientes afectados es que presentaron signos de hipomagnesemia durante meses o años y tuvieron que ser ingresados en el hospital en varias ocasiones antes de que se sospechara que el cuadro clínico que presentaban podía estar relacionado con el tratamiento con IBP. Un aspecto de interés acerca de esta reacción adversa es que se ha observado en pacientes

que llevan toman el medicamento al menos 3 meses, y en la mayoría de los casos 1 año.

Por tanto, se recomienda a los profesionales sanitarios tener presente la hipomagnesemia como reacción adversa, que aunque poco frecuente, puede resultar potencialmente grave, especialmente en pacientes con tratamientos prolongados con IBP o que estén tomando IBP junto con digoxina o cualquier otro medicamento con capacidad para reducir los niveles plasmáticos de magnesio (ej: diuréticos).

Aliskireno (▲Rasilez®,▲Riprazo®,▲Rasilez HTC®): reevaluación del balance beneficio riesgo.

Aliskireno es un inhibidor de la renina, indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se encuentra disponible en España como monofármaco (Rasilez®, Riprazo®) o asociado a hidroclorotiazida (Rasilez HTC®). Se ha iniciado una reevaluación del balance beneficio-riesgo de aliskiren a nivel europeo tras la interrupción del ensayo clínico ALTITUDE que incluía pacientes con diabetes tipo 2 y alteración renal y/o enfermedad cardiovascular, que recibieron aliskireno o placebo de forma adicional al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII).

En espera del resultado final de la reevaluación, se recomienda no prescribir medicamentos con aliskireno a pacientes diabéticos en tratamiento simultáneo con IECA o ARAII así como revisar en la próxima consulta médica a este tipo de pacientes en tratamiento, utilizando otra alternativa terapéutica diferente a aliskireno.

Si desea recibir este boletín en formato electrónico comuníquelo a ciemps@listas.carm.es, indicando su correo electrónico, profesión y ámbito de trabajo. Puede descargarlo también en www.murciasalud.es/ciemps.

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y en especial:

- Reacciones adversas inesperadas cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- Reacciones adversas graves, es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen su discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- Reacciones adversas a medicamentos nuevos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados por el triángulo amarillo.
- Reacciones adversas a medicamentos autorizados utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas.
- Reacciones adversas a medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 36 66 45/44
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: c/Pinares nº6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.
DL. MU-1834-1993 ISSN:1135-2647