



Boletín de

Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº 72

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Farmacovigilancia de la vacuna pandémica frente a la gripe A H1N1.

Pancreatitis inducida por fármacos.

Alertas de seguridad de medicamentos.

Edita: Generalitat . Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2009

ISSN: 1989-581X

Título abreviado: Bol. farmacovigil. Comunitat Valencia.

Diseño y Maquetación: Ografic

Depósito Legal:

Imprime :

Consultas: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>

Comentarios y sugerencias: terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es

Suscripciones: <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

Elabora:

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Comité de redacción:

Centro de Farmacovigilancia

Con la supervisión del Comité Evaluador de Reacciones Adversas a Medicamentos, constituida por:

Aliño Pellicer, Salvador

Alos Albiñana, Manuel

Benages Martínez, Adolfo

Campos Andreu, Angel

Clérigues Belloch, José E.

Dasí Carpio, M^a Angeles

De la Cuadra Oyanguren, Jesús

Díaz Mondejar, M^a Rosa

Fernández Fabrillas, Estrella

Gomar Fayos, Josefa

Gracia Fleta, Francisco

Hernández Sánchez, M^a Magdalena

Horga de la Parte, José Francisco

López Briz, Eduardo

Marco Garbayo, José Luis

Martínez Dolz, Luis

Martínez Serrano, Esther

Morales Rubio, Celia

Muelas Tirado, Julio

Navarro Blasco, Fco. Javier

Navarro Gosalbez, María

Palau Romero, Antonio

Planells Herrero, Carmen

Sorio Medina, Silvia

Trillo Mata, José Luis

Zapater Hernández, Pedro

Farmacovigilancia de la vacuna pandémica frente a la gripe A H1N1

María Magdalena Hernández. Medicina familiar. CS Novelda (Alicante).
José Francisco Horga. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

La pandemia generada por el virus de la gripe A H1N1 se encuentra en una fase de plena actividad en Europa y en España. El Centro de Control de Enfermedades Europeo informa de esta situación en Europa, y muestra que la tasa de infectados en España es hasta la fecha media-baja, similar a Francia o el Reino Unido, algo inferior a Portugal o Alemania, e inferior a Italia (1). La gravedad de la infección por el virus A H1N1 no es por lo general muy elevada, pero van incrementándose los casos de infecciones agudas respiratorias graves, con una incidencia de mortalidad del 2.9% entre estos pacientes. La mortalidad entre los pacientes afectados por la gripe, independientemente del cuadro clínico que presenten, es de 0.14/1000 afectados¹. Se han comercializado dos medicamentos del grupo de los inhibidores de neuraminidasa, que son activos frente al virus A H1N1: oseltamivir y zanamivir. Pero, como se indica en las fichas técnicas de estos medicamentos, y resalta en su página web el comunicado del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y el Ministerio de Sanidad, ninguno de estos medicamentos cura. Actúan disminuyendo la duración de la enfermedad en aproximadamente un día, y algunos datos de análisis secundarios sugieren que pueden reducirse algunas complicaciones de la gripe^{2,3}.

En consecuencia, nos encontramos ante una situación pandémica, que afecta sobre todo a adultos jóvenes y a la población infantil, que presenta un riesgo definido aunque no elevado de complicaciones graves y de muerte asociada, y frente al cual sólo disponemos de un procedimiento con eficacia demostrada para su tratamiento: la prevención con vacunas antigripales específicas. En España disponemos de tres vacunas: dos de ellas, (Focetria® y Pandemrix®, han sido autorizadas en un procedimiento centralizado por la Comisión Europea (Agencia Europea del Medicamento, EMEA). La aprobación por este procedimiento establece unas condiciones de uso que son iguales para todos los países miembros de la Unión Europea. Con posterioridad ha sido autorizada una nueva vacuna (Panenza®) por un procedimiento descentralizado en el que, junto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, han participado las Agencias nacionales de Francia, Alemania, Italia, Bélgica y Luxemburgo. Al finalizar el procedimiento de evaluación común, cada estado ha emitido una autorización de comercialización nacional⁴.

El desarrollo de una vacuna antigripal se realiza siguiendo una serie de pasos que precisan de un tiempo prolongado⁵:

1. Fase I: Primeros meses: Vigilancia epidemiológica, identificación de las cepas de virus, selección de cepa para producir vacunas
2. Fase II: (4-6 meses): Actividad industrial. Patentes, aprobación administrativa de los procedimientos de producción y / o de empleo de organismos modificados genéticamente. Establecimiento de la seguridad de reactivos de origen animal, líneas celulares, adyuvantes empleados.
3. Fase III: (4-6 meses): evaluaciones clínicas. Evaluación clínica de la respuesta a la vacuna: inmunogenicidad, reactogenicidad, tolerancia. Equivalencia de distintas vacunas. Evaluación de la inmunogenicidad para su utilización clínica: dosis y nº administraciones
4. Aprobación por parte de las Agencias Reguladoras y comercialización.

Con el fin de poder disponer con mayor celeridad de vacunas eficaces y seguras en un menor tiempo, en esta ocasión, como en otras, las agencias reguladoras internacionales pueden aceptar que las compañías farmacéuticas vayan tramitando las aprobaciones de las fases intermedias, y acordando los pasos a dar para presentar el procedimiento de aprobación. En caso contrario, no se podría disponer de las vacunas durante las primeras fases de la pandemia. En estas condiciones, cuando la vacuna se comercializa existen dos fuentes de información de los riesgos asociados a su administración: por un lado, se dispone de los datos previos de los procedimientos, conservantes, adyuvantes (potenciadores de la respuesta inmunológica), etc., que provienen, bien de otras vacunas que los tengan en su composición, bien de los procesos pre-establecidos para la vacuna actual. Y, por otro lado, de los datos de los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la vacuna completa. Para las vacunas disponibles, la frecuencia de acontecimientos adversos asociados a la vacuna es elevada, aunque por lo general leve. El espectro de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a su empleo es el siguiente³:

1. Trastornos asociados a la administración de vacuna (reacciones locales). Son frecuentes: induración, hinchazón, prurito, dolor y enrojecimiento en el lugar de inyección.
2. Trastornos sistémicos: de tipo gripal fiebre, mialgia, cefalea, cansancio, escalofríos, mareos, somnolencia, insomnio, irritabilidad, pérdida de apetito, llanto anormal (niños), síntomas gastrointestinales (diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas), artralgia.
3. Trastornos de tipo inmunológico: Reacciones alérgicas a algún componente del huevo (las vacunas se cultivan en huevos) o de la vacuna, a veces reacción anafiláctica que en raros casos conducen a

shock. Debe pautarse una espera de al menos 30 minutos tras la vacuna en zona vigilada por personal sanitario. Otros tipos de trastornos asociados a hipersensibilidad o autoinmunidad: linfadenopatía, vasculitis con afectación renal transitoria, neuralgia, convulsiones, encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré.

4. Tiomersal: Focetria®, Pandemrix® y Panenza® en envases multidosis contienen tiomersal, un derivado mercurial utilizado para impedir la proliferación de bacterias y hongos durante el almacenamiento y, sobre todo, durante el uso de viales multidosis abiertos de las vacunas. Las discusiones, pruebas y contrapruebas sobre el riesgo de tiomersal han sufrido diversos cambios de dirección en los últimos años. Un reciente trabajo publicado por el Departamento de Epidemiología y Estadística de la Universidad George Washington, en EEUU, en colaboración con otros organismos estatales, ha vuelto a aportar pruebas de que, en los niños, el tiomersal puede asociarse a la aparición de trastornos del desarrollo neurológico (6). Concluyen que, aunque la vacunación generalizada debe continuar para reducir la morbimortalidad asociada a las infecciones, debe intentarse eliminar el mercurio de las vacunas. En consecuencia, en los niños parece aconsejable no utilizar vacunas con tiomersal. Focetria® y Panenza®, en preparados monodosis en jeringa precargada, no contienen tiomersal.

A la vista de esta información, el comité de expertos de medicamentos de uso humano de EMEA concluye que la relación beneficio/riesgo de la vacuna es claramente favorable en una situación de pandemia, y, como se ha comentado antes, decide autorizar su uso. Pero, dadas las condiciones de autorización, la EMEA establece un plan de seguimiento y revisión de la información disponible sobre las vacunas, y un plan de Farmacovigilancia. El último documento de seguimiento se ha comunicado el 20 de noviembre de 2009, en el que se concluye que tras la revisión de la información más reciente sobre nuevos datos de las vacunas autorizadas por la EMEA, esta Agencia reafirma que el balance beneficio/riesgo es positivo para las vacunas en el contexto pandémico actual ⁷.

Programa de Farmacovigilancia de la vacuna Pandémica. La aprobación de las vacunas Focetria® y Pandemrix® por el procedimiento centralizado de la EMEA, antes comentado, llevaba necesariamente asociado un plan de farmacovigilancia post-comercialización, que se acordó y publicó, revisado, en septiembre de 2009 ⁸. Este plan, de obligado cumplimiento, es necesario para poder disponer de datos sobre la seguridad de estas vacunas cuando se utilizan de modo generalizado en un país, que completen los datos pre-comercialización antes comentado que se obtienen de

grupos reducidos de sujetos. Esta información es relevante sobre todo en lo que se refiere a las reacciones adversas que se presentan con una frecuencia muy baja, en particular a las que podrían estas desencadenadas por un estímulo de la respuesta inmunitaria como el de la vacunación, y además con un método de recogida de datos que permita cuantificar si la aparición de estos procesos supera la incidencia esperada en la población que no ha recibido la vacuna. Este plan es el adoptado con algunas modificaciones por el Ministerio de Sanidad, aprobado para toda España por el Consejo Interterritorial de Sanidad ⁹, y que se ha comunicado a los centros asistenciales de la Comunidad Valenciana para su seguimiento¹⁰. Las vacunas son medicamentos, a todos los efectos, por lo que el plan de farmacovigilancia de vacunas se incluye en el programa básico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H), que es el programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) por parte de los profesionales sanitarios, conocido también como programa de la “tarjeta amarilla” (TA).

Qué acontecimiento es importante notificar. Todo signo o síntoma nuevo que aparezca en una persona que haya recibido alguna dosis de vacuna frente a la nueva gripe A /H1N1 y que no tenga una causa alternativa más probable, constituye una sospecha de RAM que puede ser notificada, aunque no pueda confirmarse. En la farmacovigilancia de las vacunas se amplía el motivo de notificación a los “acontecimientos adversos ligados a la vacunación (ALVa)”. Así, los ALVa incluyen las RAM y otros eventos relacionados con la inmunización, aunque no estén directamente provocados por la vacuna, p.ej., los errores programáticos (ruptura de la cadena de frío, errores en la preparación de la dosis o error en la vía de administración, etc) que provoquen un efecto adverso.

Se debe prestar especial atención a la notificación de los siguientes acontecimientos adversos:

- Sospechas de reacciones adversas graves
- Sospechas de reacciones adversas no descritas en la Ficha Técnica
- Acontecimientos adversos considerados de especial interés (AEI) para la farmacovigilancia de las vacunas frente a la gripe pandémica: neuritis, convulsiones, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré (SGB), parálisis de Bell, alteraciones desmielinizantes, anafilaxia, vasculitis, y fallo de la vacunación confirmado con test de laboratorio.

Vías de notificación de sospechas de reacciones adversas en la Comunidad Valenciana. La notificación de las sospechas de RAM o ALVa podrá hacer por cualquiera de las siguientes vías:

- Sistema de Información Ambulatoria (SIA) en Historia Personal, Acontecimientos Adversos
- Sistema de Información Vacunal
- Tarjeta Amarilla (con franqueo en destino)
- On Line . <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>
- Correo-e: farma_vig@gva.es
- Fax: 96.386.80.13
- Teléfono: 96.386.80.65/96.386.71.80/96.386.99.78

Excepcionalmente, en el caso de la notificación de una sospecha de RAM o ALVa grave que no admita demora, y si no se tiene acceso a otra vía de notificación, se utilizará la notificación por teléfono, que será posteriormente validada mediante la cumplimentación del formulario estándar del SEFV-H. En éste último caso es especialmente importante la identificación completa del notificador y los datos de contacto.

Referencias

1. Centro de Control de Enfermedades Europeo. <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx> Último acceso: 20 de noviembre de 2009.
2. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y Ministerio de Sanidad. Campaña de información y prevención de la gripe A. <http://www.informaciongripe.es> Último acceso: 20 de noviembre de 2009
3. Fichas técnicas de vacunas frente al virus de la gripe A (H1N1) pandémico y medicamentos antivirales. Ministerio de Sanidad. Información de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). <http://www.msps.es/serv-Ciudadanos/alertas/informacionAEMPS.htm> Último acceso: 20 de noviembre de 2009.
4. Nota informativa para profesionales sanitarios autorización de una nueva vacuna frente al virus de la gripe A (H1N1) pandémico en España. 16 de noviembre de 2009. http://www.aemps.es/actividad/documentos/notasPrensa/2009/autoriza_vacuna_GripeA.htm Último acceso: 20 de noviembre de 2009.
5. Treanor J Weathering the influenza vaccine crisis. *N Engl J Med* 2004;351:2037-40
6. Young HA, Geier DA, Geier MR. Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. *J Neurol Sci* 2008;271:110-8
7. EMEA. Press release. European Medicines Agency reaffirms efficacy and safety of H1N1 pandemic vaccines. London, 20 November 2009. Doc. Ref. EMEA/748707/2009 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/74870709en.pdf> Último acceso: 20 de noviembre de 2009.
8. CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine London, 25 September 2009 Doc. Ref: EMEA/359381/2009. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/35938109en.pdf> Último acceso: 20 de noviembre de 2009.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan de farmacovigilancia de las vacunas pandémicas. 14 de octubre de 2009. http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.htm Último acceso: 20 de noviembre de 2009.
10. Consellería de Sanitat Valenciana. Farmacia y Productos Sanitarios. http://www.san.gva.es/docs/farmacias/20091016gripeA_H1N1.pdf Último acceso: 20 de noviembre de 2009.

Pancreatitis inducida por fármacos

María Magdalena Hernández. Medicina familiar. CS Novelda (Alicante).
 José Francisco Horga. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

La pancreatitis aguda es una enfermedad grave, cuyo riesgo de mortalidad es del 5%, aunque para algunos tipos (pancreatitis necrotizante, necrosis infectada) el riesgo de mortalidad supera el 20%. Las causas más frecuentes (70-80% de los casos) son el consumo excesivo de alcohol y la litiasis biliar. Entre otras etiologías de índole diversa, algunos medicamentos pueden ser la causa de pancreatitis en un 0.1-2% de casos. Así pues la pancreatitis inducida por fármacos es poco frecuente, si se tiene en cuenta el amplio y habitual consumo de medicamentos. Debido a esto, y a que la pancreatitis inducida por fármacos no presenta características clínicas diferenciales, conocemos muy poco acerca de la epidemiología y factores de riesgo de este proceso, y su diagnóstico requiere un esfuerzo considerable.

Los primeros casos de pancreatitis inducida por fármacos se publicaron en la década de 1950, en pacientes tratados con clorotiazida o cortisona. Actualmente se han notificado sospechas de pancreatitis asociada a más de 500 medicamentos, pero en la mayor parte de los casos esta información no proviene de estudios farmacoepidemiológicos, sino de casos o series de casos. Cuando se utilizan estas fuentes documentales, suele exigirse que la comunicación cumpla con los criterios establecidos en 1980 por Mallory y Kern para determinar la relación de causalidad entre el medicamento y el cuadro de pancreatitis:

- Aparición del cuadro durante el periodo de tratamiento
- Resolución del cuadro tras la retirada del medicamento
- Reaparición del cuadro tras su readministración
- Ausencia de causas alternativas conocidas

En la actualidad muchos autores propugnan la revisión de estos criterios, y en especial que se indique, en la notificación del caso:

- los criterios utilizados para el diagnóstico de pancreatitis, basados en guías actualizadas
- indicación para la prescripción del medicamento
- pauta terapéutica (dosis, intervalos....)
- edad y sexo del paciente

La prevención de los cuadros de pancreatitis inducida por fármacos, o de su evolución, se fundamenta sobre todo en el reconocimiento de los medicamentos que con mayor certeza se asocian a este proceso como agentes inductores. Cuando los pacientes estén en tratamiento con estos medicamentos, debe mantenerse un alto nivel de sospecha ante cuadros sugestivos de pancreatitis, y suspender lo antes posible el tratamiento. Algunos de los medicamentos más frecuentemente

asociados con la inducción de pancreatitis se indican en la tabla 1. Por lo general no se acepta que la pancreatitis sea un efecto adverso "de clase", aunque estén implicados varios medicamentos de un grupo farmacológico.

Algunos fármacos relevantes:

1. **Antagonistas de receptores de angiotensina tipo II (ARAII)** e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En un estudio de casos y controles, del EDIP Study Group of the European Pharmacovigilance Research Group, el uso de IECA se asoció con un aumento del riesgo de pancreatitis, con una odds ratio de 1.5. Este riesgo era mayor con dosis diarias elevadas, y durante los primeros 6 meses de tratamiento. Por lo general, los casos de pancreatitis asociadas a IECA aparecen pronto tras el inicio del tratamiento. En la mayor parte de los casos el cuadro evoluciona favorablemente tras la retirada del medicamento. Se ha propuesto

Tabla 1. Fármacos más frecuentemente asociados con pancreatitis aguda

Clase	Fármaco
Cardiovascular Antagonistas de angiotensina Antiarrítmicos Diuréticos Hipocolesterolemiantes IECA	Losartán amiodarona clorotiazida, furosemida, hidroclorotiazida atorvastatina, bezafibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina captoprilo, enalaprilo, lisinopril, perindopril, quinapril, ramiprilo
Antimicrobianos Antibacterianos Antivirales	claritromicina, cotrimoxazol, dapsona, eritromicina, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína, tetraciclina didanosina, interferon/rivabirina, lamivudina, nelfinavir
Gastrointestinal Inhibidores bomba protones Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal	omeprazol aminosalicilatos (mesalamina, olsalazina, sulfasalazina), azatioprina, mercaptopurina
Otros Analgésicos /anestésicos Endocrinología Ginecología Neuropsicofármacos Oncología Otros	codeína, paracetamol, propofol, sulindac exenatida clomifeno, estógenos, tamoxifeno ác. Valproico, clozapina asparaginasa, citarabina, Ifosfamida ác transretinoico

que el mecanismo de inducción de la pancreatitis es la producción de angioedema del conducto biliar, causado por la interferencia de estos fármacos con el sistema caliceína-cinina, que conlleva una disminución en el metabolismo de las cininas. No obstante, los ARAII no modifican este sistema directamente, y alguno de ellos también produce pancreatitis, por lo que existen algunas dudas sobre dicha hipótesis. Además, no existen pruebas concluyentes de que se trate de un efecto de clase de los IECA.

2. **Estatinas.** Utilizando los datos de estudios observacionales, se calcula un incremento de riesgo de pancreatitis en los usuarios de estatinas con un valor de odds ratio de 1.4. No parece que el riesgo de pancreatitis se reduzca al reducir la dosis de estos fármacos, siendo más relevante la duración del tratamiento: el riesgo es muy bajo durante los tres primeros meses de tratamiento, aunque no existe un periodo de latencia establecido de forma consistente. Las estatinas constituyen un grupo en el que parece que sí podría darse un efecto adverso de clase, ya que la pancreatitis ha aparecido en ocasiones después de cambiar de estatina.
3. **Metronidazol.** Un estudio ha estimado que metronidazol puede inducir pancreatitis que precisa hospitalización en 3.9/10.000 prescripciones, o 4.6/10.000 usuarios. Los casos descritos suelen ser leves y autolimitados, y no se asocian con eosinofilia o rash, por lo que se sugiere un efecto tóxico directo del fármaco.
4. **Isoniazida.** Se han descrito varios casos de posible pancreatitis asociada a isoniazida. En los casos descritos, el periodo de latencia desde el inicio del tratamiento es de 2-3 semanas, y tras la readministración el cuadro reaparece en un tiempo muy breve (6 horas) o en 3 semanas. Esta reacción adversa es catalogada como una reacción de hipersensibilidad a isoniazida.
5. **Azatioprina / Mercaptopurina.** Se han descrito más de 150 casos de pancreatitis asociada al empleo de estos fármacos, la mayoría de los cuales corresponden a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En un estudio cooperativo en pacientes con enfermedad de Crohn, el 5% de pacientes tratados con azatioprina desarrolló pancreatitis, todos en los primeros 21 días desde el inicio del tratamiento. Con mercaptopurina, el 3% de pacientes desarrolló pancreatitis, la mayor parte en las primeras 2 semanas de tratamiento. Se sugiere que se trata de una reacción idiosincrásica, de carácter probablemente inmunológico. Si se presenta el cuadro, estos fármacos no deben ser administrados de nuevo.
6. **Ácido valproico.** La incidencia de pancreatitis en los pacientes tratados con valproato oscila entre el 0.2% y el 0.5%. El cuadro suele aparecer en los primeros 6-18 meses de tratamiento, aunque se han comunicado casos en los que la pancreatitis ocurre

tras años de tratamiento. El riesgo de pancreatitis aumenta al aumentar la dosis del fármaco, aunque por lo general es de intensidad leve. La readministración de valproato induce de nuevo el cuadro a las 6-12 semanas. El prolongado periodo de latencia observado hasta la aparición de la reacción adversa sugiere que el proceso está mediado por la acumulación de algún metabolito tóxico.

7. **Estrógenos.** Los estrógenos están indicados en una amplia variedad de procesos, por lo que la identificación de esta reacción adversa es de gran relevancia. Se han notificado casos de pancreatitis asociadas a estrógenos cuando estos fármacos se han utilizado como anticonceptivos, o para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, en terapia de sustitución hormonal, o tras prostatectomía por carcinoma. El periodo de latencia hasta la presentación de la reacción adversa varía desde 2 meses hasta 5 años, aunque la mayor parte de casos ocurre en los primeros 3 meses de tratamiento. Por lo general se trata de pancreatitis de intensidad leve, que se recupera rápidamente tras la supresión del medicamento. Tras la readministración del fármaco la pancreatitis suele recurrir, con un periodo de latencia de 2 a 4 meses. Parece que el mecanismo de producción de esta reacción adversa está asociado al efecto hipertriglicéridémico de los estrógenos, y la pancreatitis aparece típicamente cuando el nivel de triglicéridos supera los 1000 mg/dl, lo que obliga a cuantificar periódicamente los triglicéridos séricos, y suspender la medicación si los niveles superan el rango de 200-400 mg/dl.

Conclusión

Aunque la mayor parte de casos de pancreatitis inducida por fármacos es de carácter leve, en ocasiones la vida del paciente corre peligro. Se desconocen muchos aspectos relacionados con la incidencia de estas reacciones adversas, los factores predisponentes o su mecanismo de producción. La notificación de las sospechas de pancreatitis causada por un medicamento es de gran importancia, con el fin de acumular información que facilite el diseño de estudios adecuados que permitan incrementar el conocimiento de estos procesos y establecer medidas preventivas y curativas eficaces.

Bibliografía

1. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:648-61
2. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis : incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008;31:823-37
3. Dhir R, Brown DK, Olden KW. Drug-induced pancreatitis: a practical review. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:499-507
4. Eland IA, Sundström A, Velo GP, Andersen M, Sturkenboom MC, Langman MJ, Stricker BH, Wilholm B, EDIP Study Group of the European Pharmacovigilance Research Group. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:1484-90
5. Farcas A, Bojita M. Adverse drug reactions in clinical practice: a causality assessment of a case of drug-induced pancreatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18:353-8
6. Friedman GD, Selby JV. How often does metronidazole induce pancreatitis? *Gastroenterology*. 1990 Jun;98(6):1702-3.
7. Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008;21:77-81 Leong RW, Chan FK. Drug-induced side effects affecting the gastrointestinal tract. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:585-92
8. Kocher HM, Froeling FE. Chronic pancreatitis. *Clin Evid (Online)* 2008 Dec 5;2008. pii: 0417
9. Lancashire RJ, Cheng K, Langman MJ. Discrepancies between population-based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:887-93
10. Mallory A, Kern F Jr. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology* 1980;78:813-20
11. Mennecier D, Pons F, Arvers P, Corberand D, Sinayoko L, Harnois F, Moulin O, Thiolet C, Nizou C, Farret O. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:664-7.
12. Singh S, Nautiyal A, Dolan JG. Recurrent acute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. Is statin induced pancreatitis a class effect? *JOP*. 2004 Nov 10;5(6):502-4
13. Singh S, Loke YK. Statins and pancreatitis: a systematic review of observational studies and spontaneous case reports. *Drug Saf*. 2006;29(12):1123-32.
14. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:709-16
15. Wajcberg E, Tavaría A. Exenatide: clinical aspects of the first incretin-mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:135-42.

Alertas de seguridad de medicamentos

Sibutramina e incremento de riesgo cardiovascular.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre la revisión del perfil de seguridad de sibutramina, que está llevando a cabo el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos.

Sibutramina está comercializada en nuestro país con el nombre Reductil®, en cápsulas de 10 y 15 mg. Su uso está indicado como terapia complementaria dentro de un programa integral de control de peso en pacientes con obesidad, o pacientes con sobrepeso que presenten otros factores de riesgo como diabetes tipo 2 o dislipidemia.

En dicha revisión se están analizando los datos obtenidos en el ensayo clínico SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcome trial). El objetivo principal de este estudio fue determinar el impacto del tratamiento a largo plazo con sibutramina sobre el riesgo cardiovascular. Dicho estudio ha incluido aproximadamente 10.000 pacientes obesos o con sobrepeso, con enfermedad cardiovascular y/o diagnóstico de diabetes tipo 2 con al menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con sibutramina 10 mg/día o placebo durante un período de 5 años.

De acuerdo con las condiciones de uso autorizadas actualmente para el medicamento, el tratamiento con sibutramina estaría contraindicado en la mayoría de los pacientes incluidos en el ensayo clínico.

Entre los resultados principales obtenidos en el estudio, se observa un incremento de riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves (como infarto de miocardio o ictus) en los pacientes tratados con sibutramina. Actualmente, se están valorando las implicaciones que estos datos pudieran tener sobre el uso de sibutramina en la práctica clínica habitual, y se espera que dicha evaluación concluya a finales de enero.

Mientras tanto, la AEMPS considera necesario emitir las siguientes recomendaciones sobre el uso de sibutramina:

El tratamiento con sibutramina se debe ajustar estrictamente a las condiciones de uso autorizadas

Se recuerda que:

- *El uso de sibutramina está contraindicado, entre otros, en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia, enfermedad oclusiva arterial periférica, arritmia o enfermedad cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio).*
- *En aquellos pacientes en los que no se obtenga respuesta adecuada en 3 meses (perdida de al menos un 5% de su peso corporal), se deberá suspender el tratamiento.*
- *El tiempo de tratamiento no deberá ser superior a un año.*

Fibrosis sistémica nefrogénica y contrastes de gadolinio: finalización de la revisión en Europa.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones de la revisión llevada a cabo en Europa sobre la seguridad de los contrastes de gadolinio, así como de las medidas para minimizar el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), enfermedad grave caracterizada por un aumento en la formación de tejido conectivo en la piel, articulaciones, músculos y órganos internos que puede presentarse en pacientes con insuficiencia renal

Dado que la información disponible sobre el riesgo de desarrollar FSN es diferente para distintos contrastes de gadolinio, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA ha establecido tres categorías de riesgo:

1. **Contrastes de gadolinio de riesgo alto (gadoversetamida, gadodiamida, gadopentato de dimeglumina):** su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, en aquellos que van a recibir o han recibido recientemente un trasplante hepático, y en neonatos de menos de cuatro semanas. La dosis utilizada debe restringirse a la mínima recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada y en niños de hasta un año de edad. Adicionalmente debe respetarse un periodo de, al menos, una semana entre resonancias. Como medida de precaución se debe suspender la lactancia materna durante, al menos, 24 horas después de que la paciente haya recibido el contraste de riesgo alto. Antes de recibir estos contrastes, debe evaluarse en todos los pacientes la posible existencia de alteraciones renales mediante pruebas de laboratorio.
2. **Contrastes de gadolinio de riesgo medio (gadofosvet trisódico, ácido gadoxético, gadobentato de dimeglumina) y riesgo bajo (gadoterato de**

dimeglumina, gadoteridol, gadobutrol): se deben incorporar a la ficha técnica, advertencias sobre el uso de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal grave y pacientes que van a recibir o han recibido recientemente un trasplante hepático. La dosis utilizada debe restringirse a la mínima recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave, pacientes que van a recibir trasplante hepático y neonatos y niños de hasta un año de edad. Adicionalmente debe respetarse un periodo de, al menos, una semana entre resonancias. La decisión de continuar o suspender la lactancia materna durante, al menos, 24 horas después de la resonancia debe ser adoptada por la mujer y el médico que la atiende. Se recomienda que, antes de recibir estos contrastes, se evalúe en estos pacientes la posible existencia de alteraciones renales mediante pruebas de laboratorio.

3. **Para todos los contrastes de gadolinio se incluirá en la ficha técnica información referente a:** advertencias relativas a que los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo especial de desarrollar FSN, dado que, por las características de su función renal, la eliminación del contraste de gadolinio puede ser más lenta. No hay evidencia que apoye el uso de la hemodiálisis para prevenir o tratar la FSN en pacientes que no la están recibiendo.

Adicionalmente, el CHMP ha recomendado el desarrollo de estudios adicionales que permitan obtener más información sobre la retención en tejidos a largo plazo de los contrastes de gadolinio.

Etravirina (Δ Intence[®]) y reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Recientemente se han notificado, asociados al uso de etravirina, casos de síndrome de hipersensibilidad grave, incluyendo síndrome DRESS y casos de necrólisis epidérmica tóxica, algunos de ellos mortales. También se han observado algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las recomendaciones de la ficha técnica y en particular recuerda:

- Ante la sospecha de un cuadro grave de exantema o de reacción de hipersensibilidad se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Intence.
- El retraso en la interrupción del tratamiento con Intence tras la aparición de erupción grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida.
- Los pacientes que han suspendido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento con Intence.

- Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico en el caso de aparición de erupción grave o reacciones de hipersensibilidad.

Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos

La osteonecrosis del maxilar (ONM) se asoció primeramente al tratamiento con bisfosfonatos en 2003, en relación sobre todo con la utilización de zoledronato y pamidronato por vía intravenosa en indicaciones oncológicas (nota informativa 17/2005).

La experiencia acumulada desde entonces ha permitido establecer una definición más clara de la ONM y confirmar que se trata de una reacción adversa grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Además, se han comunicado casos de ONM asociados al tratamiento con bisfosfonatos orales prescritos para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget y otros usos no oncológicos.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP), del que forma parte la AEMPS, ha publicado, un informe de evaluación, que puede ser consultado en la web de la EMEA (www.emea.europa.eu). En concordancia con dicha evaluación, la AEMPS realiza las siguientes recomendaciones para la prevención de la ONM en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos:

1. La indicación de los bisfosfonatos en osteoporosis debe estar guiada por el riesgo de fracturas en cada paciente, y la necesidad de su prevención farmacológica. Por ello:
 - Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con bisfosfonatos se realice una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM.
 - Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos Servicios de Salud de las CCAA y por sociedades científicas.
2. Una vez decidida la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes.
3. Los pacientes que desarrollen una ONM, deberá recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.

Seguridad de insulina glargina (Lantus®)

La EMEA ha comunicado las conclusiones de la revisión llevada a cabo por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) sobre los datos publicados en la revista *Diabetologia*¹ sobre la posible asociación entre el uso de la insulina glargina (Lantus®) y el desarrollo de cáncer.

El CHMP, teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas y que los resultados son inconsistentes entre ellos, ha indicado que estos estudios no se pueden considerar concluyentes para confirmar o descartar la asociación entre el uso de insulina glargina y el desarrollo de cáncer.

En consecuencia, con la información disponible, no se considera necesario adoptar medidas reguladoras o cambios en las recomendaciones de uso de insulina glargina.

La investigación sobre esta asociación continúa, la AEMPS informará a los profesionales sanitarios de cualquier nueva información relevante.

El texto íntegro de estas alertas de seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS está disponible en la página web www.agemed.es

