

Boletín informativo de Farmacovigilancia de Extremadura.

Número 19. Marzo 2017.

Edita: Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud.

Autores: Eva M^a Trejo Suárez, Javier Parreño Manchado, Julián Mauro Ramos Aceitero.
Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura. Subdirección de Epidemiología.

Contenido:

- 1.- Seguridad de estatinas (Simvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina y Pitavastatina).
- 2.- Actividad de farmacovigilancia en Extremadura en el año 2016.
- 3.- Resúmenes de Notas informativas del año 2017 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

* Recordatorio:

RAM; ¿qué y cómo notificar?, ¿dónde encontrar tarjetas amarillas?

1. Seguridad de estatinas (Simvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina y Pitavastatina).

Los inhibidores de la HMG-COA o estatinas son uno de los subgrupos terapéuticos más prescritos tanto en atención primaria como en especializada.

Están indicadas en hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada. También están indicadas en hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados.

Las contraindicaciones y efectos adversos de las estatinas indicadas en fichas técnicas¹ más relevantes serían:

- No deben utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a las estatinas o a alguno de los excipientes de estas.
- Están contraindicadas en enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de la normalidad.
- También están contraindicadas durante el embarazo y lactancia.
- Los efectos adversos más frecuentes son cefaleas, alteraciones digestivas, cansancio, erupciones cutáneas, toxicidad muscular y hepática¹. También se han descrito alteraciones cognitivas, insomnio e incremento de diabetes melitus^{2,3}.
- Las interacciones más relevantes son con antifúngicos azoicos, macrólidos, ciclosporina, amiodarona, verapamilo, diltiazem, fibratos y anticoagulante orales.

Notificaciones en FEDRA.

A fecha de 14.02.2017 (ver tabla 1) se han recibido en FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia) **7.204** notificaciones espontáneas de RAM en las que aparecen como medicamentos sospechosos las estatinas comercializadas a fecha actual:

- **Simvastatina (SIM) (n=2.304)**
- **Lovastatina (LOV) (n=603)**
- **Pravastatina (PRA) (n=666)**
- **Fluvastatina (FLU) (n=508)**
- **Atorvastatina (ATO) (n=2353)**
- **Rosuvastatina (ROSU) (n=618)**
- **Pitavastatina (PITA) (n=176)**

El rango de edad de los pacientes oscila entre 4 y 98 años (en 252 pacientes no consta la edad), **4.046** son mujeres, **3.088** hombres y en **62** se desconoce el sexo.

Gravedad.

De las notificaciones recibidas para cada uno, han sido graves para **SIM** el 21,5 % (n=494), **LOV** el 9,78 % (n=59), **PRA** el 20,1 % (n=134), **FLU** el 28,7 % (n=146), **ATO** el 28,9 % (n=679), **ROSU** el 26,0 % (n=161) y **PITA** el 30,1 % (n=53).

**Tabla 1. Criterios de gravedad de las notificaciones por estatinas^(*).
Números absolutos y porcentajes sobre el total de RAM de cada medicamento**
(Sólo se indican las notificaciones con criterio de gravedad)

Criterios de gravedad (***)	SIMVASTATINA		LOVASTATINA		PRAVASTATINA		FLUVASTATINA		ATORVASTATINA		ROSUVASTATINA		PITAVASTATINA	
	Nº	% sobre el total (n=2304)	Nº	% sobre el total (n=603)	Nº	% sobre el total (n=666)	Nº	% sobre el total (n=508)	Nº	% sobre el total (n=2353)	Nº	% sobre el total (n=618)	Nº	% sobre el total (n=176)
Mortal	19	0,82	1	0,17	2	0,30	3	0,59	10	0,42	4	0,65	0	0,00
Pone en peligro la vida	40	1,74	15	2,49	13	1,95	21	4,13	60	2,55	4	0,65	4	2,31
Discapacidad/incapacidad	181	7,86	30	4,98	47	7,06	54	10,63	248	10,54	43	6,96	17	9,83
Precisa ingreso hospitalario	12	0,52	0	0,00	4	0,60	2	0,39	27	1,15	1	0,16	0	0,00
Prolonga hospitalización	10	0,43	1	0,17	3	0,45	1	0,20	11	0,47	2	0,32	0	0,00
Anomalías congénitas	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Medicamento significativo	232	10,07	12	1,99	65	9,76	65	12,80	323	13,73	107	17,31	32	18,50

(*) Hay notificaciones en las que aparece más de una estatina como medicamento sospechoso.

(**) La fecha de autorización es diferente entre ellos por lo que el tiempo de exposición, dosis y número de pacientes expuestos también variará, de ahí que el número de notificaciones recibidas difiera entre ellos.

(***) Puede existir más de un criterio de gravedad en una misma notificación.

Distribución por órganos.

La mayoría de las notificaciones recibidas corresponden a **trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

(2.905), **trastornos gastrointestinales** (1.919) y **trastornos del sistema nervioso** (1.333) (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de las notificaciones según órgano afectado.

ORGANO	Nº
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2.905
Trastornos gastrointestinales	1.919
Trastornos del sistema nervioso	1.333
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1.321
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1.038
Exploraciones complementarias	897
Trastornos psiquiátricos	570
Trastornos hepato biliares	562
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	238
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	210
Trastornos renales y urinarios	196
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	155
Trastornos oculares	146
Trastornos cardíacos	130
Trastornos vasculares	112
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	111
Trastornos del oído y del laberinto	81
Infecciones e infestaciones	65
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	48
Trastornos del sistema inmunológico	32
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	19
Trastornos endocrinos	5
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	4
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	2
Problemas relativos a productos	2
Circunstancias sociales	1

Entre las reacciones adversas más notificadas destacan por su especial relevancia las relacionadas con **trastornos musculares** (3.249), tales como mialgias (1.537) aumento de la CPK (363) y rhabdomiolisis (287) entre

otras, con **trastornos hepáticos** (1.031), como enzimas hepáticas aumentadas (461), hepatitis (279) ictericia (36) y lesiones hepáticas (33) y por último **diabetes** y síntomas asociados a ella (251)

Como conclusiones finales cabe destacar que:

- En los últimos años en España ha aumentado de manera notable y constante el consumo de estatinas, experimentado un incremento de 76,9 DHD entre 2000-2012 y representando un 89,3% del consumo de hipolipemiantes en 2012 según refiere el informe de utilización de hipolipemiantes emitido por la AEMPS⁴. Diversos estudios⁵ sugieren que los pacientes tratados con estos fármacos no son los que más se podrían beneficiar, ni reciben las dosis recomendadas sobre todo en prevención primaria. Hay que recordar que una hipercolesterolemia aislada no es motivo de tratamiento. Para decidir qué pacientes han de ser tratados se deben considerar otros factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad y el sedentarismo, algunos de los cuales tienen más peso específico que las cifras de colesterol en sangre.
- La utilización de estatinas en **ancianos**⁶ debe ser extremadamente prudente; faltan datos que aseguren un beneficio claro y las reacciones adversas son más frecuentes en este grupo de edad. Estas adquieren más importancia dado que con frecuencia **coexiste comorbilidad asociada y polimedicación**, con aumento de la posibilidad de interacciones medicamentosas, y el deterioro de las funciones renal y/o hepática.
- **Miopatía, aumento de la incidencia de diabetes, insuficiencia renal, cataratas, deterioro cognitivo y alteración de la función hepática son efectos adversos asociados al uso de estatinas.**
- Además de los efectos adversos de las estatinas no podemos obviar que también interaccionan⁷ con otros medicamentos y en algunos casos de forma problemática (gemfibrozilo, antipsicóticos, amiodarona, verapamilo, ciclosporina, macrólidos, antifúngicos azoles, inhibidores de la proteasa...).
- En agosto⁸ de 2001 se produjo la retirada de la cerivastatina en todo el mundo, debido al riesgo de rabdomiólisis sobre todo administrado simultáneamente con gemfibrozilo, consecuencia esta del resultado de una compleja interacción entre aspectos científicos, reguladores y mediáticos.
- La modificación de hábitos de vida es la base de la prevención cardiovascular por lo que conseguir que el paciente individual tenga una forma de vida saludable es un objetivo irrenunciable.

Bibliografía consultada:

1. Fichas técnicas de estatinas disponibles en <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42. doi:10.1016/S0140-6736(09)61965-6. Epub 2010 Feb
3. Drug Safety Update. Statins: risk of hyperglycaemia and diabetes. MHRA 12 January 2012. Disponible en: <https://www.gov.uk/drugsafety-update/statins-risk-of-hyperglycaemia-and-diabetes>
4. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes.pdf>
5. Feely J, McGettigan P, Kelly A. Growth in use of statins after trials is not targeted to most appropriate patients. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:438-41.
6. Hilmer S, Gnjdldc D. Statin in older adults. *Aust Prescr* 2013;36(3):79-82.
7. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2016/10/17/CIR.0000000000000456>
8. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/NI_2001-07_cerivastatina_suspension.

2. Actividad de Farmacovigilancia año 2016.

2.1 Actividad de Farmacovigilancia año 2016.

Desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2016, según la fecha de entrada de las tarjetas amarillas, se han recibido en el Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura 536 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), incluyendo seguimientos^(ver nota 1 al pie), duplicados^(ver nota 2 al pie) y estudios, en las que se comunican 1.139 reacciones atribuidas a 984 fármacos y con información mínima suficiente para ser incluidas

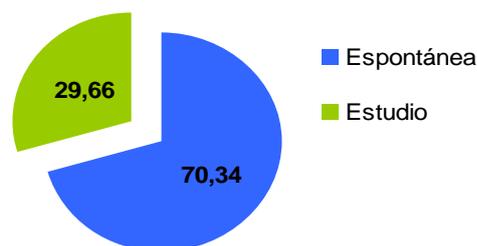
en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H) denominada FEDRA. Esto supone una tasa de notificación de 53,9 notificaciones por cada 100.000 habitantes/año según el padrón de población de Extremadura a 1 de enero de 2016 publicado por el Instituto Nacional de Estadística, y que suma 1.087.778 habitantes.

2.1.1. Distribución de las notificaciones según tipo de notificación:

De las notificaciones recibidas, el 70,34 % (377 notificaciones), corresponden a notificaciones espontáneas, y el 29,66 % (159 notificaciones)

corresponden a notificaciones procedentes de estudios (figura 1).

Figura 1. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2016. Distribución según tipo de notificación. Porcentajes.

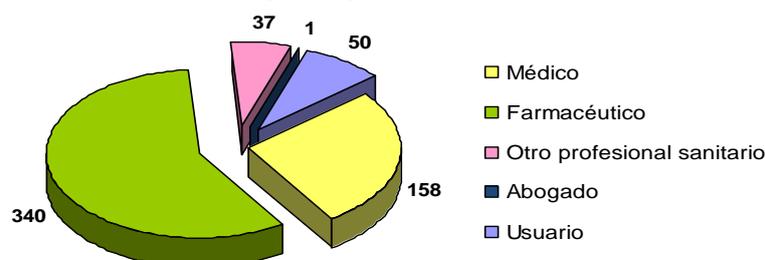


2.1.2. Distribución de las notificaciones según la profesión del notificador:

En cuanto a quien realizó la notificación de sospechas de RAM en este periodo, 158 fueron comunicadas por médicos, 340 por farmacéuticos, 37 por otro profesional sanitario, 50 por usuarios y 1 abogado (figura 2).

farmacéuticos, 37 lo fueron por otro profesional sanitario, 50 por usuarios y 1 abogado (figura 2).

Figura 2. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2016. Distribución según la profesión del notificador. Números absolutos.



Notas al pie:

1 seguimiento: información adicional acerca de una notificación recibida previamente.

2 duplicado: notificación que contiene la misma información de un mismo caso recibido previamente por otra vía.

2.1.3. Distribución de las notificaciones según la provincia de procedencia.

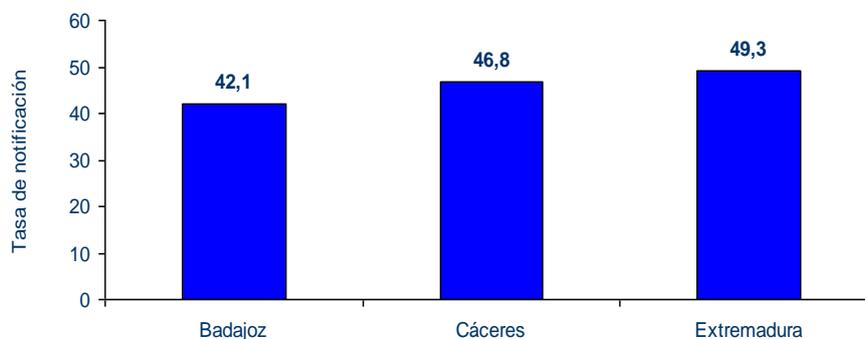
La provincia de Badajoz tiene tanto un mayor número de notificaciones como una mayor tasa

de notificación, con respecto a la de Cáceres (tabla 1 y figura 3).

Tabla 1. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2016. Distribución por provincias.

Provincia	Número de notificaciones	Tasa por 100.000 hab./año
Badajoz	288	42,1
Cáceres	189	46,8
Desconocida	59	--
Total Extremadura	536	49,3

Figura 3. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2016. Tasa de notificación por 100.000 hab./año por provincias.

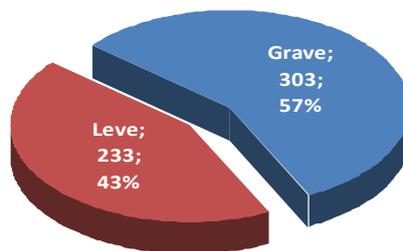


2.1.4. Distribución de las notificaciones según la gravedad:

Teniendo en cuenta la gravedad de las sospechas de RAM, del total de las notificaciones recibidas el 57 % tuvieron la consideración de

"graves" y el 43 % de "leves", como se puede observar en la figura 4.

Figura 4. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2016. Distribución según gravedad (nº absoluto y porcentaje).

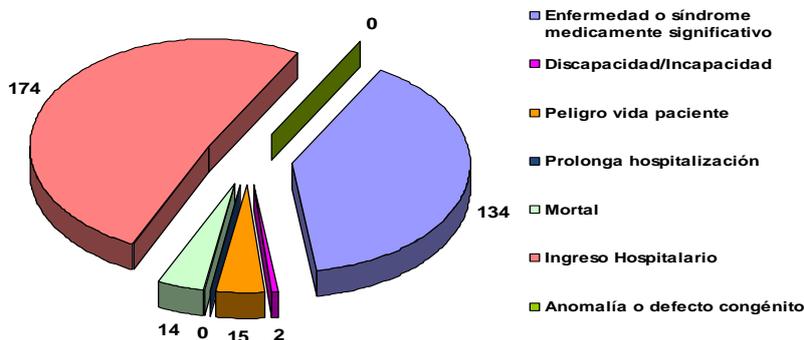


2.1.5. Distribución de las notificaciones según criterios de gravedad:

Los criterios de gravedad de la RAM aplicados por el SEFV-H son: "Mortal", "Pone en peligro la vida del paciente", "Precisa ingreso hospitalario", "Prolonga hospitalización", "Produce una discapacidad/ incapacidad persistente o significativa", "Ocasiona anomalías o defectos

congénitos" y "Enfermedad o síndrome médicamente significativo". Así, las notificaciones que cumplían criterios de gravedad, se distribuyen según estos criterios tal y como se observa en la figura 5.

Figura 5. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2016. Distribución según criterios de gravedad. Números absolutos.

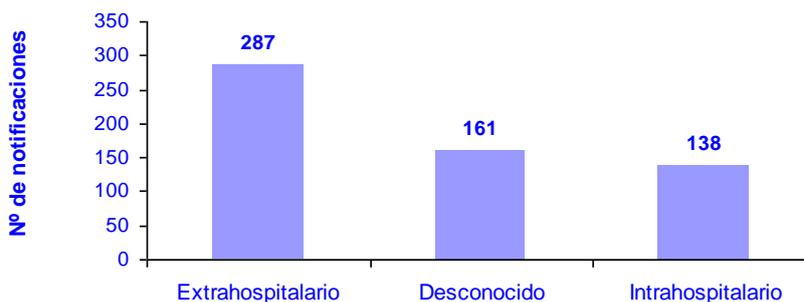


2.1.6. Distribución de las notificaciones según nivel asistencial:

Según el nivel asistencial del que provienen las notificaciones, 287 pertenecen al ámbito extra-

hospitalario, 138 al intrahospitalario y en 161 el origen es desconocido (figura 6).

Figura 6. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2016. Distribución según nivel asistencial. Números absolutos.

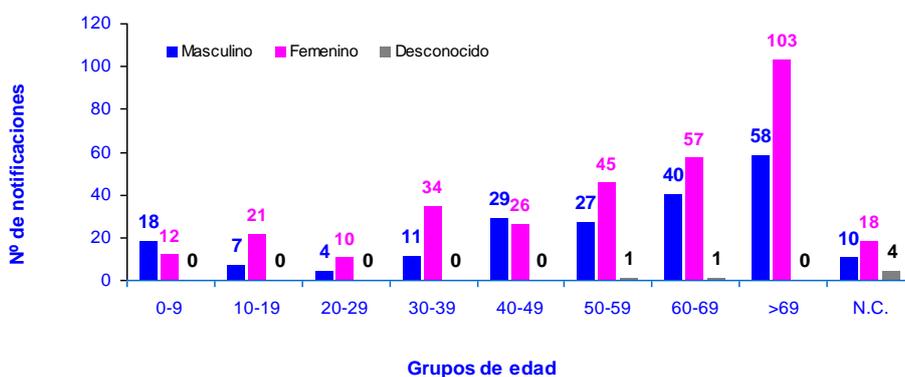


2.1.7. Distribución de las notificaciones según nivel sexo y edad:

El mayor número de las sospechas de RAM se produjeron en personas de más de 70 años de edad. En casi todas las edades se notificaron

más sospechas de RAM en mujeres (326) que en hombres (204) y en 6 se desconoce el sexo. (Figura 7).

Figura 7. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2016. Distribución según sexo y edad. Números absolutos.



2.1.8. Distribución de las RAM notificadas según el órgano o sistema afectado:

La figura 8 recoge la distribución del total de las RAM en función del órgano o sistema afectado, siendo los trastornos gastrointestinales con 180 notificaciones, seguido de los trastornos

generales y alteraciones en el lugar de administración con 166 y trastornos del sistema nervioso con 156 los más comúnmente afectados.

Figura 8. Sospechas de RAM en Extremadura. Año 2016.
Distribución según sistema u órgano afectado.
Números absolutos.

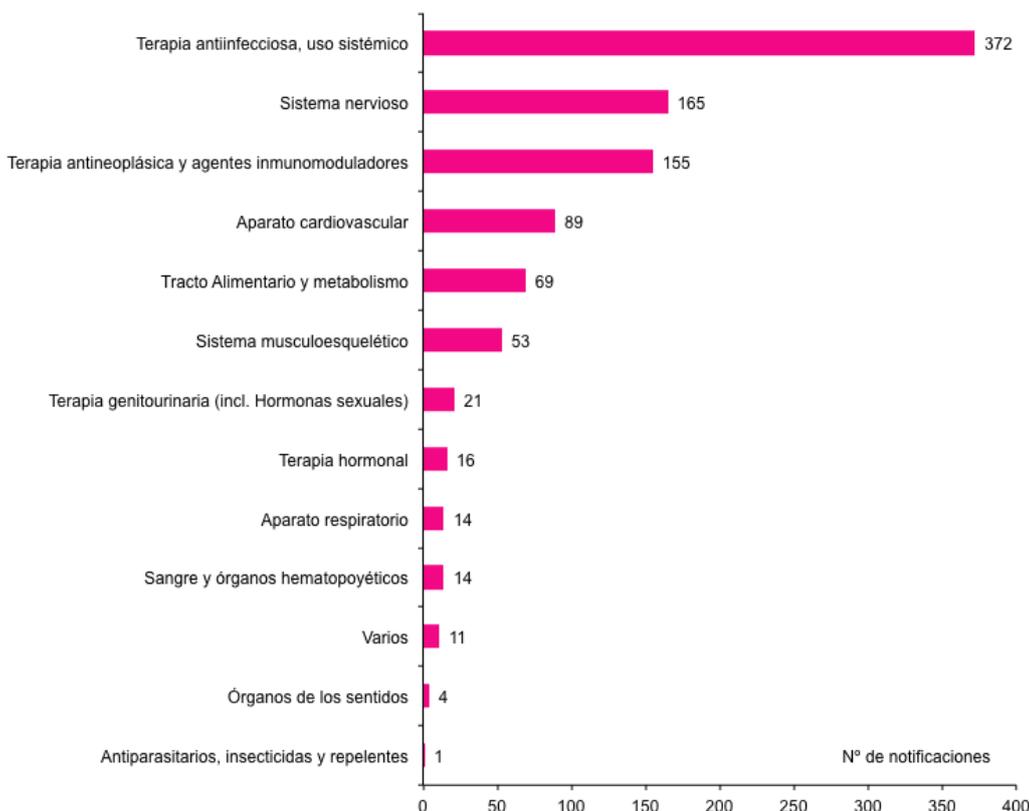


2.1.9. Distribución de las RAM notificadas según la clasificación anatómica del medicamento sospechoso de producir la reacción:

Según la clasificación anatómica de medicamentos (ATC) establecida por el Real Decreto 1348/2003 de 31 de octubre, el grupo de fármacos sospechosos de producir la reacción en más notificaciones es el de "terapia

antiinfecciosa, uso sistémico" (en este grupo se incluyen las vacunas) con 372, "sistema nervioso" con 165 y "terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores" con 155.

Figura 9. Sospechas de RAM en Extremadura. Año 2016.
Distribución según clasificación anatómica del medicamento sospechoso.
Números absolutos.



3. Resúmenes de Notas informativas del año 2017 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se incluyen resúmenes de las notas informativas emitidas durante el 2017 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desde la edición del último

Boletín informativo de Farmacovigilancia, y que han sido difundidas en su momento por la Consejería de Sanidad y Políticas Sociales, manteniéndose la numeración correlativa.

3.41 ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B Y RECURRENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR.

Tras la revisión de la información disponible sobre la asociación del uso de antivirales de acción directa (AAD) con los riesgos de reactivación de hepatitis B y carcinoma hepatocelular, la AEMPS recomienda:

- Realizar serología frente a VHB antes del inicio del tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento, así como en los actualmente en tratamiento. El seguimiento y tratamiento de los pacientes coinfectados con VHB y VHC deberá realizarse según las guías de práctica clínica actuales.
- Los pacientes sin carcinoma hepatocelular previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral, deben continuar

siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de carcinoma hepatocelular, de acuerdo a las guías de práctica clínica.

- Como medida de precaución, en los pacientes infectados por VHC con carcinoma hepatocelular que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento antiviral para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.

El texto completo de la alerta está disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_17-antivirales.htm

3.42 CANAGLIFLOZINA Y RIESGO DE AMPUTACIÓN NO TRAUMÁTICA EN MIEMBROS INFERIORES.

- Tras la evaluación realizada se confirma que el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores.
- Actualmente no puede descartarse que dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a un incremento de este riesgo.
- Deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en aquellos pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los pies.

- Se deberá realizar una adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier SGLT-2 que presenten, entre otros, factores de riesgo para amputación, e insistirles en la importancia de un adecuado cuidado preventivo del pie diabético.

El texto completo de la alerta está disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf

3.43 RIESGO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS CEREBRALES ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE CON GADOLINIO.

- La administración de agentes de contraste con gadolinio puede provocar la formación de depósitos cerebrales de gadolinio. Aunque no se han identificado síntomas o trastornos asociados a estos depósitos, como medida de precaución, y dado que los datos disponibles sugieren que los contrastes lineales liberan gadolinio en mayor medida que los agentes macrocíclicos, se ha considerado que el balance beneficio-riesgo de la administración intravenosa de los contrastes lineales ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida es

actualmente desfavorable, por lo que el PRAC ha recomendado la suspensión de su autorización de comercialización.

- Mientras se adopta una decisión final, la AEMPS recomienda no utilizar los contrastes lineales disponibles en España (los que contienen ácido gadobénico y gadodiamida) y utilizar el resto de contrastes con gadolinio a las dosis más bajas posibles.

El texto completo de la alerta está disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_02-gadolinio.pdf

***Recordatorio**

¿Qué se debe notificar?:

Toda sospecha de reacción adversa a medicamentos y en especial:

- Cualquier sospecha de reacción adversa a nuevos medicamentos o bajo seguimiento adicional (aquellos en los que aparece el símbolo: ▼)
- Toda sospecha de reacción adversa grave e inesperada de cualquier fármaco.

¿Cómo Notificar?:

- Por formulario web: www.notificaRam.es (método preferible)
- Por correo-e: farmacovigilancia.extremadura@salud-juntaex.es mediante formulario modelo "tarjeta amarilla" on line.
- Por fax: 924 38 25 09.
- Por teléfono: 924 38 21 58 – 924 38 21 59.

¿Dónde encontrar ejemplares de "tarjeta amarilla" on line?:

- En Gestor documental del Portal del SES, en el apartado de Farmacovigilancia.
- En la pagina web salud Extremadura en el apartado informes y documentos técnicos

Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura

Subdirección de Epidemiología.

Dirección General de Salud Pública.

Servicio Extremeño de Salud.

Consejería de Sanidad y Políticas Sociales.

Junta de Extremadura.

Avda. de las Américas, 2 – 06800 Mérida

Teléfono: 924 38 21 58 / 59. Fax: 924 38 25 09

Correo-e: farmacovigilancia.extremadura@salud-juntaex.es

Deposito legal: BA-000426-2013

ISSN:1887-0090