

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número veintiuno. Diciembre 2005. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

- 1 **E**ditorial  
1.1. Veinte años de farmacovigilancia en Castilla y León
  
- 2 **A** **P**ropósito de un **C**aso  
3.1. Bostezos y medicamentos
  
- 3 **N**otas de la **A**gencia  
3.1. Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar  
3.2. Inhibidores selectivos de la cox-2: Riesgo cardiovascular  
3.3. Suspensión de comercialización de Veraliprida (Agregal®)
  
- 4 **VI J**ornadas de **F**armacovigilancia

## EDITORIAL

### Veinte años de farmacovigilancia en Castilla y León

Hace veinte años que establecimos las bases para que pudiera funcionar el llamado programa de la "tarjeta amarilla" en Castilla y León. Lo que entonces resultaba extraño, el recordar a los médicos y al resto del personal sanitario, que los medicamentos producían efectos adversos; que su uso entrañaba un riesgo, es ahora de sobra conocido y asumido: la cultura que pudiera resumirse en la frase "el beneficio comporta un riesgo" ha calado en el personal sanitario e incluso en la población general; nadie

diría en la actualidad que un fármaco está desprovisto de reacciones adversas como solía rezar la información sobre muchos fármacos en los vademécum de hace algunos años: "no se han descrito", "no se conocen", etc...

Pero los programas de farmacovigilancia y los centros que los desarrollan no sólo han contribuido a afianzar esta cultura del "*primum non nocere*", tan antigua en la medicina, sino que durante todos estos años han brindado grandes servicios al sistema sanitario y por ende a la salud de los ciudadanos: se han retirado numerosos medicamentos que se asociaban

a riesgos inaceptables –cinarizina, droxicam, cerivastatina, nefazodona, nimesulida, rofecoxib (Vioxx®),...– y se han modificado las condiciones de uso de muchos otros. También cabría añadir, a esta tarea de identificar problemas asociados a los medicamentos y actuar en consecuencia, la atención a las numerosas consultas sobre seguridad de medicamentos que se formulan a los centros.

Nuestro centro, uno de los pioneros en España, ha celebrado los veinte años de farmacovigilancia en Castilla y León con un acto al que acudieron numerosos profesionales sanitarios de toda la región y

que consistió en la presentación de distintas visiones de la farmacovigilancia: la visión de la seguridad de los medicamentos desde los propios centros de farmacovigilancia, desde el ámbito clínico, desde la investigación y finalmente, desde las agencias reguladoras. Nuestra pretensión ha sido fomentar nuestros vínculos con estos profesionales sanitarios y estimular así la notificación de reacciones adversas asociadas al uso de los medicamentos. La notificación espontánea sigue siendo el sistema más eficiente de identificación de los riesgos de los medicamentos.

## A PROPÓSITO DE UN CASO

### Bostezos y medicamentos

La constelación de reacciones producidas por los medicamentos es enorme. Muchos de los síntomas y signos de un gran número de enfermedades pueden ser provocados por los medicamentos; este sería el caso de los bostezos, una manifestación que aparece tanto en condiciones de normalidad como en condiciones patológicas y cuya semiología es poco conocida.

Se presenta un caso notificado de bostezos asociado al uso de un medicamento:

*Mujer de 47 años tratada con fluoxetina 20 mg/día por depresión. El mismo día en que comenzó el tratamiento presentó bostezos, tristeza, astenia y “pasotismo” que le hicieron suspender el tratamiento 5 días después. Estas manifestaciones cesaron dos días tras finalizado el mismo.*

Es probable que algunos de estos síntomas que se refieren ya existieran, pues son manifestaciones muy típicas de la depresión, enfermedad por la que se estaba tratando la paciente. Sin embargo, el hecho de que los bostezos se iniciaran el mismo día de comenzar el tratamiento y desaparecieran al retirar la medicación habla a favor de una relación de causalidad.

Se sabe que varias sustancias están implicadas en la aparición de los bostezos. Así, la dopamina, los aminoácidos excitadores, la acetilcolina, la serotonina, el óxido nítrico, los péptidos relacionados con la ACTH y la oxitocina facilitan los bostezos; los péptidos opioides, por el contrario, los inhiben. El bostezo aparece en diversas situaciones como en la deshabitación a opiodes, en casos de encefalitis letárgica, tumores del lóbulo frontal, crisis hipoglucémicas, en algunos casos de tetania y en epilepsia del lóbulo temporal. Por el contrario en pacientes

con Parkinson disminuye el número de bostezos, lo que apoyaría la implicación de la dopamina. La frecuencia de los bostezos puede aumentar de manera anormal en un número elevado de patologías neurológicas de origen tumoral, vascular o epiléptico. El bostezo producido por medicamentos podría tener una etiología similar al provocado por estas enfermedades y quizás ser la manifestación de algún tipo de afectación neurológica.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia existen 6 notificaciones de bostezo; 5 asociadas a la toma de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y 1 a lansoprazol. En ningún caso existían otras patologías que pudieran inducir al bostezo. Los bostezos empezaban el mismo día o al día siguiente del comienzo del tratamiento y desaparecían con la retirada del fármaco. En un caso, además, la reexposición al fármaco (fluvoxamina) produjo la reaparición de los bostezos.

En diferentes ensayos clínicos realizados con fluoxetina para distintas indicaciones, la incidencia de bostezos en los pacientes tratados varió desde un 0% hasta un 11%, mientras que en los grupos control no se recogió esta reacción. También se observó bostezo en ensayos clínicos controlados con citalopram y clomipramina pero no con sertralina.

Creemos que esta reacción, por lo general banal, pasaría en muchas ocasiones desapercibida, tanto para el paciente como para el médico, no otorgándosele mayor importancia. Sin embargo, es una reacción que puede provocar abandono del tratamiento debido a las connotaciones sociales del bostezo, influyendo tanto en la vida laboral como en la afectiva; no hay que desdeñar tampoco las complicaciones serias que han sido descritas como la luxación de la articulación temporomandibular.

Las notas informativas de la AEMPS están disponibles en su página web ([www.agemed.es](http://www.agemed.es)). Aquí resumimos sólo alguna de ellas:

## **Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar (ONM)**

La AEMPS considera necesario comunicar a los profesionales sanitarios nueva información de seguridad relacionada con el uso de bisfosfonatos administrados vía intravenosa y la aparición de casos de ONM en pacientes oncológicos. Se han comunicado casos de ONM en pacientes tratados con bisfosfonatos. Estos casos se han asociado fundamentalmente al uso de pamidronato (Aredia®, Pamidronato Mayne®) y ácido zoledrónico (Zometa®) en pacientes oncológicos.

Se han iniciado algunos estudios observacionales con objeto de conocer la incidencia de la ONM en este tipo de pacientes y el papel que pueden tener en su aparición otros factores de riesgo. Como consecuencia de estos datos se han actualizado las fichas técnicas y prospectos de pamidronato y ácido zoledrónico.

Recomendaciones: los pacientes con cáncer que vayan a comenzar un tratamiento con bisfosfonatos por vía intravenosa deben someterse a una revisión dental antes de iniciar el tratamiento; evitar intervenciones dentales invasivas mientras estén recibiendo tratamiento con bisfosfonatos por vía IV; en el caso de pacientes que requieran intervenciones dentales, se recomienda interrumpir el tratamiento durante un tiempo como medida de precaución, teniendo en cuenta la situación clínica individual de cada paciente.

## **Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2: Riesgo cardiovascular**

La Agencia Europea de medicamentos (EMA) ha hecho público el resultado final del procedimiento de revisión que pretendía evaluar el balance beneficio-riesgo del uso de los anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2. Los anti-inflamatorios comercializados en España que se han incluido en la revisión son los siguientes: celecoxib, etoricoxib y parecoxib. Las conclusiones son las siguientes:

- Además del riesgo cardiovascular asociado a uso de los anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2, valdecoxib (Bextra®, anti-inflamatorio no comercializado en España) presenta un riesgo añadido de reacciones cutáneas graves y potencialmente fatales, por lo que el balance beneficio riesgo se considera desfavorable. La EMA solicitó al laboratorio Pfizer la suspensión de comercialización de Bextra®, la cual fue aceptada voluntariamente por la compañía;

- Son necesarias nuevas contraindicaciones y precauciones de uso del resto de los anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2 comercializados. Existe un riesgo incrementado de reacciones adversas cardiovasculares que se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento;

- Estos fármacos se han contraindicado en pacientes con enfermedad arterial periférica, además de las situaciones indicadas en febrero de 2005 y actualmente incluidas en las fichas técnicas de estos productos;

- Se deben utilizar con especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, o bien, son fumadores;

- Se recomienda utilizar la dosis más baja posible y la duración del tratamiento sea la más corta posible;

- Se considera necesario reforzar la información relativa a las reacciones de hipersensibilidad, y a las reacciones adversas cutáneas que, aunque infrecuentes, pueden resultar fatales;

- Cuando se prescriben respetando las condiciones de uso señaladas, los anti-inflamatorios inhibidores de la COX-2 presentan un balance beneficio-riesgo favorable.

## **Suspensión de comercialización de veraliprida (Agreal®)**

Veraliprida es un fármaco con actividad antidopaminérgica indicada en el tratamiento de los sofocos y de las manifestaciones psicofuncionales de la menopausia confirmada.

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha recibido diversas notificaciones de sospechas de reacciones adversas psiquiátricas (fundamentalmente depresión, ansiedad y síndrome de retirada) y de

tipo neurológico (discinesia, trastornos extrapiramidales, parkinsonismo), algunas de ellas graves. Las reacciones adversas de tipo neurológico aparecen durante el tratamiento, mientras que las reacciones adversas psiquiátricas también pueden aparecer como reacciones de retirada al finalizar un ciclo de tratamiento o interrumpir el mismo.

Por este motivo, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS ha procedido a reevaluar el balance beneficio-riesgo de

veraliprida en sus indicaciones autorizadas y la conclusión ha sido que el balance beneficio-riesgo resulta desfavorable en las indicaciones autorizadas, recomendando a la AEMPS la suspensión de comercialización de veraliprida (Agreal®).

Medidas adoptadas: Suspender la comercialización de veraliprida (Agreal®), efectiva a partir del día 15 de junio de 2005. A partir de esta fecha cesará la distribución por parte del laboratorio titular a las oficinas de farmacia.

## VI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema Español de Farmacovigilancia va a celebrar en **Madrid** los días **30 y 31 de marzo de 2006** las **VI Jornadas de Farmacovigilancia** con el lema "Hacia la prevención del riesgo". Se anima a todos los profesionales sanitarios interesados a participar activamente, incluyendo la presentación de comunicaciones libres a las mesas redondas (presentaciones orales) o la presentación en forma de cartel de comunicaciones sobre temas relacionados con la farmacovigilancia o la farmacoepidemiología.

### Secretaría Técnica y Científica:

Viajes El Corte Inglés

Dpto. Congresos

C/Princesa, 47 – 4ª planta

28008 Madrid

Tfno: 91 204 26 00 – Fax: 91 559 74 11

Email: dccimad6@viajeseci.es

Más información en: [www.jfv2006.com](http://www.jfv2006.com)

### ¿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**

**Notificación a través de la página web: [www.ife.uva.es](http://www.ife.uva.es)**

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



### BOLETIN

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

Colaboran en este número: Diego Macías, Inés Salado, Sara Ortega

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](mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es); [ife@ife.uva.es](mailto:ife@ife.uva.es) – Internet: <http://www.ife.uva.es> – Depósito Legal: VA/44-90



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