

Boletín Informativo

Nº20

Trióxido de arsénico:
exposición ocupacional

Notificación hospitalaria

Teriparatida - Mieloma
Múltiple

Exposición ocupacional a Trióxido de Arsénico (TRISENOX®)

Un caso de sintomatología en el personal que prepara el fármaco.

El Trióxido de Arsénico es un medicamento antineoplásico citostático, incluido en la relación de Medicamentos Peligrosos (InfoMeP), que se emplea en pacientes adultos afectados de leucemia promielocítica aguda. La Ficha Técnica de este medicamento recoge recomendaciones inespecíficas para su manipulación, dirigidas a la asepsia en su administración al paciente, pero no hace referencia a la seguridad de los profesionales que lo manipulan.

Este Centro de Farmacovigilancia ha recibido un caso -a través de un Laboratorio Farmacéutico- de un profesional sanitario de un Hospital de nuestra Comunidad Autónoma -no identificable por la escasa información disponible-. En dicho caso se relaciona la preparación para la administración de Trióxido de Arsénico con una irritación de la mucosa oral y sabor metálico durante casi 12 horas, cada vez que hace dicha preparación, encontrando dificultad en el manejo por su presentación en ampollas, lo cual impide la adecuada aplicación de un sistema cerrado de transferencia de medicamento, tal como recomienda el Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo (INSSBT) del Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social del Gobierno de España en su Base de datos InfoMep.

La Base de datos de Medicamentos Peligrosos (www.InfoMep.insbt.es) -avalada por los Grupos de Farmacia Oncológica, Grupo de Farmacotecnia y Grupo de Productos Sanitarios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria- compendia las recomendaciones existentes para un manejo seguro de estos fármacos por parte de los trabajadores sanitarios conforme a información específica de organismos oficiales dedicados a este fin. En el caso del Trióxido de Arsénico indica:

Recomendaciones para la manipulación

Recomendaciones de preparación: Abrir y manipular la ampolla en Cabina de Seguridad Biológica clase II b (CSB IIb) o Aislador Estéril de presión negativa (AE), con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar Sistema Cerrado de Transferencia de Medicamentos (SCTM) en los procesos que sea posible. Dispensar con el equipo de administración purgado.

Recomendaciones de administración: Administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.

Según el propio Instituto nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo, la información contenida en esta base de datos no pretende sustituir lo indicado en los apartados específicos sobre Normas de administración y recomendaciones para su manipulación detallados en la ficha técnica y el prospecto que se adjuntan a la autorización de comercialización, que en este caso no especifica.

Los Medicamentos peligrosos son aquellos cuya manipulación, debido a su toxicidad propia, representan un peligro para la salud del personal sanitario que los manipula (farmacéuticos, personal de enfermería, auxiliares de farmacia, médicos, personal de quirófano, trabajadores relacionados con el envío, recepción, manejo de desechos y personal de mantenimiento). La peligrosidad se relaciona con la actividad carcinogénica, teratogénica, genotóxica y toxicidad sobre el proceso reproductivo o sobre un órgano concreto a dosis bajas. Los trabajadores pueden quedar expuestos a medicamentos peligrosos cuando elaboran aerosoles, generan polvo, limpian derrames o si tocan superficies contaminadas al preparar, administrar o desechar medicamentos peligrosos. Por ello la preparación de medicamentos considerados peligrosos requiere una vestimenta concreta, un ámbito de preparación para evitar la emisión de vapores tóxicos (cabina de presión positiva o negativa) y dispositivos de sistema cerrado que aseguren que la transferencia de este tipo de medicamentos se hace de forma segura para la persona que lo está preparando.

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSASTeléfono: 922 677 281 - Fax: 922 677 284 - www.farmacovigilanciacanarias.org

La presentación de TRISENOX® disponible en España es en ampollas: en el extranjero hay otra en viales, con distinta concentración. La presentación en ampollas impide 'por definición' el uso de Sistemas Cerrados de Transferencia de Medicamentos. Hay otros tres Medicamentos Peligrosos comercializados en España con este mismo nivel de riesgo y una presentación semejante en ampollas: Ciclosporina (hay varias presentaciones de administración oral, tanto en cápsulas como en solución); Leuprorelina/Leuprolida (es un sistema mixto vial-ampolla de reconstitución); y Tacrolimus (del que también hay presentaciones en cápsulas, comprimidos, granulado en sobres y pomada).

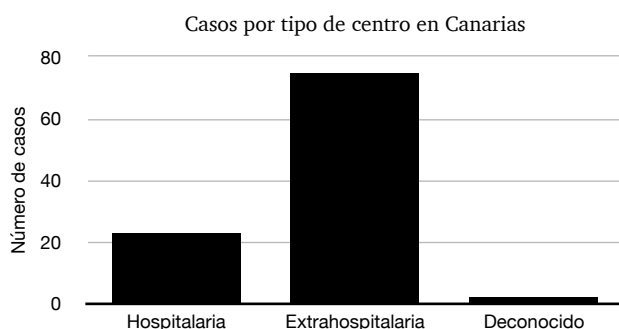
Notificación hospitalaria en Canarias

Aumento insuficiente de la notificación procedente de hospitales.

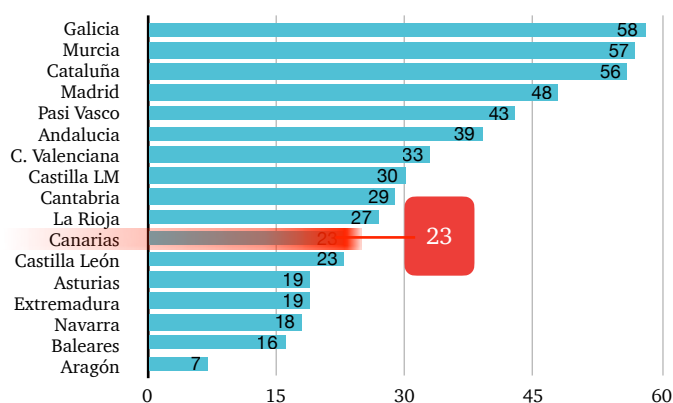
En el Conjunto del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) la notificación hospitalaria supone el 32,6% de los casos frente el 45,3% del ámbito extrahospitalario. En un 22% de los casos comunicados el Tipo de Centro es desconocido.

Tipo de centro	nº	%
Hospitalario	122.042	32,6
Extrahospitalario	169.447	45,3
Desconocido	85.376	22,1

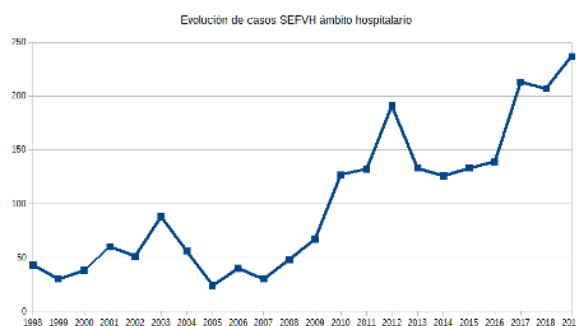
En cambio, a nivel de la CCAA Canaria los casos notificados directamente al SEFV procedentes del ámbito hospitalario suponen el 23% del total de casos mientras el 75% es de origen extrahospitalario. En un 2% de los casos el tipo de centro es desconocido.



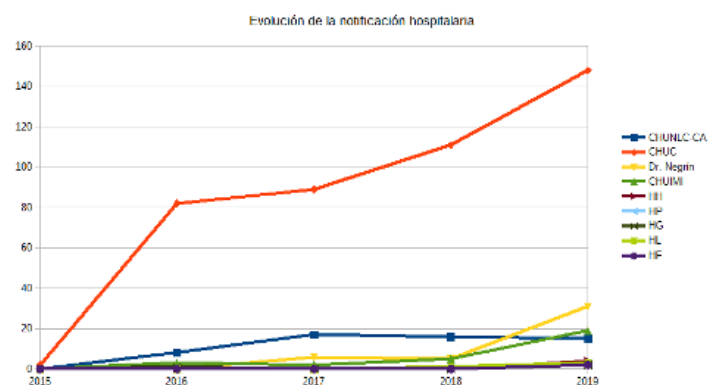
% de notificación hospitalaria según CCAA



La evolución de la notificación de origen hospitalario en la CCAA Canaria ha ido en aumento como se observa en la siguiente gráfica que muestra el número de casos.

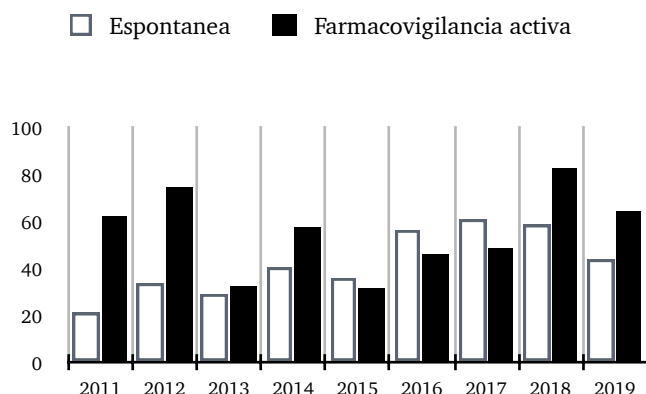


Sin embargo esta evolución ha sido diferente en los diferentes hospitales públicos del Servicio Canario de Salud.



La diferencia del número de notificaciones del CHUC con respecto al resto de los hospitales es debido a que este hospital dispone de un procedimiento de Farmacovigilancia Activa propiciado desde el Servicio de Farmacología Clínica que detecta las reacciones adversas a través de una revisión sistemática diaria de historias clínicas al alta. La siguiente gráfica permite comparar el número de notificaciones originado por este programa con

la notificación espontánea desde profesionales sanitarios, no mediada ni estimulada desde el Servicio de Farmacología Clínica.



Parece indiscutible que la implantación de un procedimiento de farmacovigilancia activa en el resto de los hospitales sería una herramienta válida para disminuir la infranotificación hospitalaria.

Son muchos los estudios y los datos de carácter epidemiológico que valoran las reacciones adversas a los medicamentos en el ámbito hospitalario. El metanálisis realizado por Lazarou et al sobre diversos estudios de carácter prospectivo, mostró que una de cada 15 hospitalizaciones es consecuencia de una reacción adversa a un medicamento. En España, el estudio ENEAS mostró que el 37,4 % de los efectos ligados a la hospitalización estaban relacionados con los medicamentos. La principal limitación del programa de notificación espontánea es la infranotificación que se traduce en una disminución de la sensibilidad del propio programa al subestimar la frecuencia y el impacto del problema.

Estudios más recientes realizados en el ámbito hospitalario concluyen que la infranotificación afecta tanto a los medicamentos de seguimiento adicional como a las reacciones adversas graves incluyendo aquellas con desenlace mortal.

Los estudios llevados a cabo con la base de datos de sospechas de reacciones adversas de la FDA constatan que la infranotificación es un problema pero las estimaciones de su magnitud son muy variables. Algunos datos apuntan a que el 94% de las reacciones adversas no se notifican o lo que es lo mismo sólo se notifican un 6% de los casos pero afecta en mayor medida a las reacciones adversas no graves, conocidas y a aquellos fármacos considerados como seguros. Sin embargo, esta infranotificación se estima, según diversos estudios, como muy extremadamente variable alcanzando intervalos entre el 0 % al 99%. Este aspecto ha hecho que en ocasiones se cuestionen los análisis realizados con los registros de sospechas de reacciones adversas.

En nuestro medio no se han realizado estudios específicos que estimen la infranotificación a nivel hospitalario, si bien en términos absolutos la notificación de origen hospitalario es inferior a la procedente de atención primaria, pero según los datos del programa de Farmacovigilancia activa del HUC solo se notifican entre el 4,3 % y el 11,1% de los casos de RAM que se dan entre los pacientes atendidos por los servicios de Medicina Interna y Nefrología.

Mieloma por teriparatida.

Importancia de la Gammapatía de Significado Incierto.

El Sistema Español de Farmacovigilancia define «Señal» como una posible asociación causal nueva entre un medicamento y un acontecimiento adverso, que se juzga suficientemente verosímil como para iniciar acciones encaminadas a su verificación.

Se describe la señal presentada por el Centro de Farmacovigilancia de Canarias en el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia, organismo nacional responsable de su validación.

Caso Notificado y evaluación causal.

Varón de 83 años en tratamiento con teriparatida, 20 mcg/d desde 12/06/2018 debido a una fractura vertebral secundaria a osteoporosis. En agosto de 2018 debuta con anemia severa que precisó hemoderivados. Diagnóstico confirmado: mieloma múltiple. Antecedentes: hipertensión. No se descarta la existencia de otras patologías de interés.

Se trata de una Reacción adversa grave y no descrita en la Ficha Técnica del Medicamento sospechoso en la que la secuencia temporal resulta compatible, susceptible de generar una «señal».

Fármaco sospechoso: teriparatida.

La teriparatida (Forsteo®, Movymia® y Terrosa®) es un análogo de la fracción activa de la PTH humana, obtenida mediante tecnología de ADN recombinante. Se comercializa en solución inyectable precargada de administración subcutánea. La dosis establecida son 20 microgramos una vez al día con Vitamina D y Calcio y se recomienda limitar la duración del tratamiento a 24 meses. Las indicaciones aprobadas son:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (se ha comprobado una disminución significativa de la incidencia de fracturas, con excepción de la de cadera) y en varones con un aumento del riesgo de fractura (DMO baja, edad avanzada, existencia de fracturas previas, historial familiar de

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Teléfono: 922 677 281- Fax: 922 677 284 - www.farmacovigilanciacanarias.org

fracturas de cadera, remodelado óseo alto e índice de masa corporal bajo)

- Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura (factores ya mencionados)

En relación a su seguridad las reacciones adversas más frecuentes son: anemia; hipercolesterolemia, depresión, mareo, cefalea, vértigo, palpitaciones, hipotensión, disnea, molestias gastrointestinales, aumento de la sudoración, dolor en la extremidades, fatiga y reacciones en el lugar de administración. No se contempla el mieloma múltiple como reacción adversa conocida. Sus contraindicaciones son Hipercalcemia, IR grave, Enfermedad de Paget y Radioterapia previa.

La teriparatida presenta algunas acciones similares a las de la hormona endógena PTH humana:

- aumento de la absorción intestinal de Ca+
- aumento en el riñón de la reabsorción tubular de Ca+
- excreción de P+

A nivel del tejido óseo, la Teriparatida, por su administración discontinua (pulsátil o en bolo), presenta una acción anabolizante (aumenta la formación ósea), a través de la activación de los osteoblastos (células formadoras de hueso) por el sistema RANKL / OPG, (potenciando esta última proteína), en detrimento de los osteoclastos (células responsables de la resorción ósea). Esta acción en el hueso, contrasta con la provocada por la liberación continua de la PTH humana, la cual, gracias a favorecer la maduración de los osteoclastos y por tanto la resorción ósea, participa en el mecanismo de la remodelación ósea, donde el tejido deteriorado y eliminado, es sustituido por matriz ósea nueva, elaborada por osteoblastos que han madurado gracias a la acción de la Calcitonina y la Hormona del Crecimiento (HCG). La administración pulsátil de teriparatida potencia la OPG frente al RANKL predominando la acción de osteoblastos frente a los osteoclastos, favoreciendo así la formación de hueso.

Reacción adversa: Mieloma múltiple

Constituye la 2ª neoplasia hematológica más frecuente. Su mayor incidencia acontece en las décadas de los 60 y 70 años. Es más prevalente en varones. Se caracteriza por:

1. Aumento desmedido de células plasmáticas que provoca déficit de una o varias líneas celulares hematológicas (bicitopenia o pancitopenia) e incremento en la producción de Inmunoglobulinas preferentemente monoclonal y sin actividad defensiva (Gammapatía monoclonal).

En ocasiones, esta Gammapatía monoclonal se puede obtener como un hallazgo casual, sin que se evidencie patología orgánica, hablándose en ese caso de Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI), siendo un entidad más frecuente en las décadas avanzadas de la vida. Este hallazgo precisa vigilancia, pues un 10-17% a los 10 años y un 25% a los 25 años, deriva en una neoplasia maligna de estirpe linfóide B, predominantemente Mieloma.

2. Desequilibrio de la osteogénesis a favor de los Osteoclastos a través del sistema RANKL/OPG, predominando la primera proteína, lo que favorece la maduración de los Osteoclastos, lo que se traduce en una reducción de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del hueso que favorece la aparición de fracturas espontáneas (cadera, vértebras, muñeca y otras localizaciones), hipercalcemia y daño renal.

Hipótesis

De los datos expuestos, podemos inferir que un número considerable de pacientes mayores de 70 años con Osteoporosis y antecedentes de fractura osteoporótica, por tanto, con indicación de ser tratados con Teriparatida, serán también portadores de GMSI. Su posible evolución a Mieloma puede verse acelerada por la presencia de este fármaco, por involucrar el sistema RANK/OPG en su mecanismo de acción, al igual que interviene en la fisiopatología del Mieloma, como se ha explicado anteriormente

Análisis cuantitativo de la señal.

La base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia recoge un total de 11 casos de mieloma de células plasmáticas asociadas a teriparatida. Todos procedentes de la Industria. Cinco casos proceden de notificación espontánea y seis de estudios observacionales. Todos los pacientes involucrados eran mayores de 55 años (7 mujeres y 3 varones). Todos catalogados como graves. El periodo de latencia entre el inicio del tratamiento con y la aparición de los síntomas de mieloma, oscila entre 1 y 5 meses.

El análisis estadístico de desproporcionalidad de los casos espontáneos fue el siguiente:

Estadístico	Valor	Intervalo de confianza
ROR	7,82	(IC95% 3,17-19,26)
Componente de Información	1,83	(IC95% 0,64-3,03)
Chi ² Yates	27,15	



Todos los parámetros analizados muestran una significación estadística para esta supuesta nueva asociación (Mieloma – Teriparatida).

Los datos obtenidos de Vigilize (base de datos de la OMS) respaldan igualmente esta asociación desde el punto de vista estadístico.

Conclusión.

Se sospecha que la Teriparatida puede favorecer la evolución a Mieloma de una Gammapatía monoclonal de significado incierto preexistente (GMSI). En este sentido, sería recomendable protocolizar la realización de un proteinograma previo al inicio de la administración de la teriparatida, para el despistaje de una Gammapatía monoclonal. En caso positivo, valorar la conveniencia o no de la prescripción del fármaco.

Bibliografía

Exposición ocupacional a trióxido de arsénico

Ficha técnica Trisenox@: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102204002/FT_102204002.html

Información de Medicamentos Peligrosos. Base de datos para Profesionales Sanitarios. Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. <http://infomep.insst.es/>

Notificación hospitalaria

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.

Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005. Secretaría General de Sanidad. Ministerio de Sanidad y Consumo. Febrero 2006

Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégau B et al. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998 Aug; 54(6):483-8

Hedeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figuciras A. Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2004 Nov; 10(4):483-9.

Rocio J. Ostáculos para la notificación desde el medio hospitalario. Libro de ponencias de las V jornadas de farmacovigilancia. Noviembre 2004. Barcelona. España. Mesa redonda 1: ponencia 3.

Anna Patrignani et al. Under-reporting of adverse drug reactions, a problem that also involves medicines subject to additional monitoring. Preliminary data from a single-center experience on novel oral anticoagulants. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018 Jan;19(1):54-61. Doi: 10.1714/2852.28779

Alatawi, Y. M., & Hansen, R. A. (2017). Empirical estimation of under-reporting in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opinion on Drug Safety*, 1-7. doi:10.1080/14740338.2017.1323867.

Hazell, L. and S.A. Shakir, Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006. 29(5): p. 385-96. Provides evidence of widespread of under-reporting of ADEs in SRSs

Memorias de Farmacovigilancia 2017-2019.

Memoria de Indicadores 2018

Señal teriparatida-mieloma múltiple

Base de Datos FEDRA

Ficha técnica Forsteo@: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/03247001/FT_03247001.pdf

Resumen Oncogúta Mieloma Múltiple 2017 . SEHH

Malignant Myeloma in a Patient After Treatment for Osteoporosis with Teriparatide; Rare Coincidence Terje Forslund, Anne-Mari Koski, Arvo Koistinen and Anu Sikiö *Clinic Med Case Rep*. 2008; 1: 119 - 122

Teriparatide treatment complicated by malignant myeloma Anna-Mari Koski, Anu Sikiö and Terje Forslund *BMJ Case Rep*. 2010 Aug 13

Coexistent osteoporosis and multiple myeloma: When to investigate further in osteoporosis Elizabeth Rose Mumford. Suzanne Raffles. Piero Reynolds. *BMJ Case Reports* 2015 · October 2015 · DOI: 10.1136/bcr-2015-210896

Base de Datos SIRAM

Analizador de Datos CUBO FEDRA

Analizador de Datos Vigilize <https://vigilize.who-umc.org>