

# Boletín Informativo

Nº23

**SONOVUE®:**  
Revisión de su seguridad

**Señal:**  
Ticagrelor-Insuficiencia renal aguda

**Enfermería y seguridad de medicamentos**

## SONOVUE®

### Revisión de su seguridad tras varios casos graves

El Sonovue® es un potenciador ecográfico usado en exploraciones que tratan de diferenciar sólidos rodeados de líquidos (p.ej: trombos en cavidades cardíacas).

El principio activo es hexafluoruro de azufre en forma de microburbujas que por la acción mecánica de la onda ultrasónica se rompen y liberan el gas. Se administra en bolo intravenoso poco antes de la exploración. El gas es eliminado con el aire espirado, no sufriendo en el cuerpo metabolización alguna.

La aparición en un corto periodo de tiempo de 4 casos graves en nuestra comunidad, uno de ellos mortal, originó esta revisión.

En FEDRA se localizaron 116 casos de RAM causados por el hexafluoruro de azufre **en el periodo de tiempo de su comercialización (AÑOinicial-desde)**. En todos ellos se

notificaban síntomas que podrían corresponder con un problema de hipersensibilidad (no confirmado). Se analizaron las características de los casos mortales localizados en FEDRA. Los pacientes presentaban un perfil similar al de los que habían ocurrido en nuestro medio: La mayoría menores de 65 años, con antecedentes cardiovasculares y con un cuadro que se desarrolla en minutos y comienza con síntomas inespecíficos.

#### Información sobre riesgos del medicamento.

##### La ficha técnica:

##### Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad al fármaco.
- Pacientes con sobrecarga cardíaca:
  - ↳ Derivación derecha-izquierda.
  - ↳ Hipertensión pulmonar severa.
  - ↳ Hipertensión arterial.
  - ↳ Síndrome de Distress respiratorio del adulto.

Las advertencias identifican unos grupos de pacientes que presentan un riesgo aumentado de complicaciones:

- Pacientes con problemas coronarios isquémicos recientes (la ficha técnica recoge en este grupo a los que presentan un IAM en evolución, angina inestable hace menos de siete días o intervención coronaria).
- Pacientes clínicamente inestables.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o clases III y IV.
- Pacientes con alteraciones graves del ritmo cardíaco.

En estos pacientes se aconseja una “precaución extrema” sin especificar en que consiste ésta.

Tabla 1: Características de los casos locales graves.

Sexo/Edad	Reacción Adversa	Antecedentes	Causa de ingreso/ estudio	Latencia
Mujer 52	Dolor torácico, hipotensión, alteraciones del EKG. Síndrome de Kounis.	Diabetes II + fumador.		Durante el procedimiento
Mujer 51	Prurito, eritema, dificultad respiratoria. Shock anafiláctico. Ingreso en UVI.	IAM.	ACV	1 minuto
Varón 60	Eritema, molestias faríngeas.	Cardiopatía isquémica.		Minutos
Mujer 51	Prurito, náuseas, hipotensión, bradicardia, parada cardíaca, EXITUS.	IAM Trombosis femoral.	ACV	Minutos

## NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS



922 677 281



farmacovigilancia@gscanarias.com



www.farmacovigilanciacanarias.org

## Literatura

Varios estudios de series de casos sugieren una incidencia muy baja para las RAM graves asociadas al uso de este fármaco. Así, en un estudio<sup>1</sup> sobre 464.266 administraciones se ha calculado una incidencia de 1/27.324.

## Conclusiones:

En sesiones conjuntas con servicios de cardiología se constató que la actuación precoz parece ser la medida que mas eficaz resulta. Así, es muy importante identificar qué síntomas pueden servirnos para pronosticar una complicación grave. El estudio antes citado recoge una serie de síntomas, en apariencia banales, pero que pueden seguirse rápidamente de shock anafiláctico o parada cardiaca<sup>1</sup>. Estos síntomas son:

- Distress respiratorio
- Piel pálida o cianótica
- Frialdad de miembros
- Letargia o pérdida de consciencia
- Hipotensión

Ante la posibilidad de que esté ocurriendo un evento de hipersensibilidad se debe recurrir a la adrenalina IM (aunque se disponga de vía IV). Solo en caso de ineficacia de esta medida recurriremos la vía IV.

También debe identificarse que pacientes pueden presentar un balance riesgo beneficio desfavorable teniendo en cuenta los grupos de riesgo definidos por la ficha técnica.

En cualquier caso debe monitorizarse a todos los paciente y mantenerlos en observación 30 minutos tras haber administrado el medicamento.

## Ticagrelor - insuficiencia renal aguda

### Una señal compleja

El Ticagrelor inhibe la agregación plaquetaria evitando que el ADP se una al receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>. Esto aumenta el ADP disponible para actuar a nivel del flujo en el glomerulo renal, alterando el filtrado glomerular.

El Ticagrelor, comercializado como Brilique<sup>®</sup>, se prescribe habitualmente junto a otros fármacos conocidos por su implicación en alteraciones de la función renal como son los IECA, los ARA II o indirectamente las estatinas. Por ello resultaba fundamental no solo demostrar que el Ticagrelor puede producir la insuficiencia renal independientemente de otros fármacos, sino disponer de una explicación para el mecanismo por el cual el Ticagrelor puede causarla.

## Los casos.

El estudio de esta asociación se inicia al recibir dos casos, graves al requerir ingreso, notificados por un especialista intrahospitalario. En ambos se ponía en relación Brilique<sup>®</sup> con la Insuficiencia Renal Aguda (IRA).

Sexo	Edad	Fcos. concomitantes	Latencia
Masc.	80	Estatinas, clopidogrel,	Un mes
Fem.	79	No notificados	No disponible

La RAM IRA no está recogida en la ficha técnica de Brilique<sup>®</sup>.

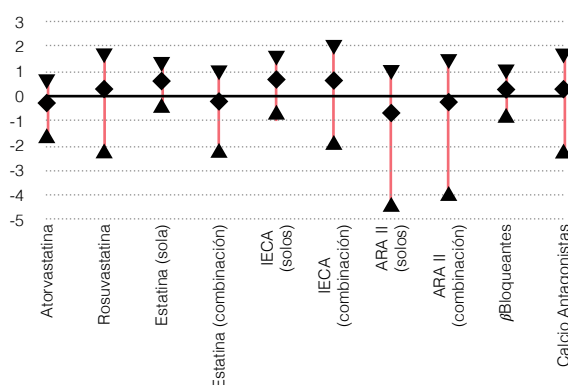
En FEDRA se localizaron otros 12 casos que incluían al ticagrelor como sospechoso de causar IRA.

	Con IRA	Otra RAM	TOTAL
Ticagrelor	12	229	<b>241</b>
Otros medicamentos	4362	322967	<b>327329</b>
<b>TOTAL</b>	<b>4374</b>	<b>323196</b>	<b>327570</b>

ROR: 3,88 IC de 2,17 a 6,94. Esto es, estadísticamente significativo a favor de la asociación. Los resultados son similares a los de las bases europea (Eudravigilance) y de la OMS (Vigilyze).

No obstante, dada la alta frecuencia con la que aparecían las estatinas en estos casos, era necesario intentar descartar que hubiera una interacción como causa de la causa de la RAM. Para ello usamos el estadístico  $\Omega$ : recordemos que un valor positivo de este significa que la interacción es probable; y un resultado negativo, que la RAM puede ser explicada independientemente de la interacción. En caso de que el IC cruce el 0, el resultado no es significativo.

En nuestro análisis el  $\Omega$  no resultó significativo en ningún caso, haciendo que no se pudiera asumir que la IRA aparecía como consecuencia de una interacción.



## Datos de seguridad

### Ficha técnica

Si bien la ficha técnica no recoge esta RAM sí menciona el aumento de creatinina entre las alteraciones de las pruebas complementarias.

En el caso del cangrelor (Kangrexal®), la otra ciclopentiltriazolpirimidina usada como antiagregante plaquetario de administración parenteral, el daño renal sí está bien recogido en su ficha técnica: IRA, IR, Aumento de creatinina.

Las tienopirimidinas, fármacos similares que se unen al mismo receptor desplazando al ADP de forma irreversible y también son usados como antiagregantes (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel), si recogen en sus fichas técnicas la posibilidad de causar daño renal:

- ticlopidina- nefropatía por hipersensibilidad: insuficiencia renal.
- clopidogrel- aumento de creatinina sérica y glomerulonefritis.

### Literatura

La literatura contiene varios artículos en los que se describe el potencial del ticagrelor para causar daño renal<sup>(ref 1, 2, 3, 4, 5 y 6)</sup> y se propone un mecanismo causal<sup>ref 6</sup>.

### Mecanismo causal

La unión al receptor P2Y<sub>12</sub> impide la agregación plaquetaria, desplazando al ADP, lo que aumentaría la cantidad disponible del mismo.

Uno de los lugares en los que el ADP puede ejercer algún efecto es la vasculatura del ovillo glomerular. Así, el ADP interviene en la regulación del flujo sanguíneo del glomérulo renal. Lo hace a través de su acción sobre los vasos aferentes y eferentes causando vasodilatación o vasoconstricción. Esto controla la presión que hay en el glomérulo y por tanto su capacidad para filtrar (si hay menos presión, filtrará menos, si hay más presión filtrará más).

## Conclusiones

Dado que:

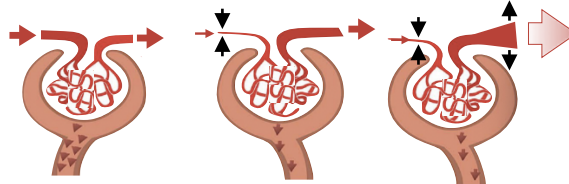
1. El análisis de datos para la generación de señales asociación fármaco-RAM muestra desproporción estadística tanto en FEDRA, en Eudravigilance y en Vigilyze.
2. La IRA no figura en los EPPIT, la Ficha Técnica ni en los PGR.
3. En los IPS se valora el daño renal en el contexto de la interacción con estatinas y la rabdomiolisis, solicitando la modificación de ficha técnica para incorporar la interacción con rosuvastatina pero especificando que el mecanismo es desconocido.
4. El análisis epidemiológico de los casos muestra la existencia de causas alternativas igual o menos verosímiles.
5. Se observa cierta homogeneidad en las latencias entre la administración de ticagrelor - IRA.
6. En algunos casos la IRA puede deberse a una posible interacción fármaco-fármaco, pero el análisis del estadístico  $\Omega$ , muestra que no es necesaria la presencia de otros fármacos para que el ticagrelor produzca IRA.
7. La acción que el ticagrelor ejerce sobre la adenosina podría explicar la aparición de IRA.
8. Para otros de los principios activos del mismo grupo ATC B01AC, Inhibidores de la agregación plaquetaria, como es el caso del cangrelor, la IRA se considera una RAM conocida.

Se solicita incorporar en el apartado 4.8 de la Ficha Técnica de los medicamentos que contengan ticagrelor la posible aparición de insuficiencia renal aguda.

Esta señal fue validada en el comité técnico del SEFV-H.nº 169 de 16 de noviembre de 2023.

## Mecanismo causal

### ADP Normal | ADP aumentado | ADP muy aumentado



Flujo y filtración glomerular normales

Vasoconstricción aferente: Flujo aferente disminuido  
Presión disminuida: filtración glomerular disminuida

Vasoconstricción aferente: Flujo aferente disminuido  
Vasodilatación eferente: Flujo eferente aumentado  
Presión disminuida: filtración glomerular disminuida

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS



922 677 281



farmacovigilancia@gscanarias.com



www.farmacovigilanciacanarias.org

## Enfermería y seguridad de medicamentos

### Un colectivo con mucha relación con el uso de los medicamentos.

El Sistema Español de Farmacovigilancia tiene como objetivo detectar nuevos riesgos a los medicamentos comercializados.

Para ello es necesario disponer de información referente a los problemas que aparecen en los pacientes al usar los medicamentos. A esta información se la denomina notificación.

El Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia, establece que los profesionales sanitarios (sin distinguir entre ellos) tienen la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos autorizados.

En el caso de la nuestra Comunidad Autónoma, las notificaciones son remitidas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias (<https://www.farmacovigilanciacanarias.org/>).

La implicación de enfermería en el proceso de administración y uso de la mayoría de los tratamientos farmacológicos es innegable, por lo que su potencial para notificar es muy alto.

No obstante, en nuestra comunidad la participación del colectivo en el proceso de análisis de la seguridad de los medicamentos es aun minoritaria: la notificación de sospechas de reacciones adversas por enfermería es de un 1,57% (N=224) de un total de 14.232 casos notificados. A nivel nacional es superior: 4,66%

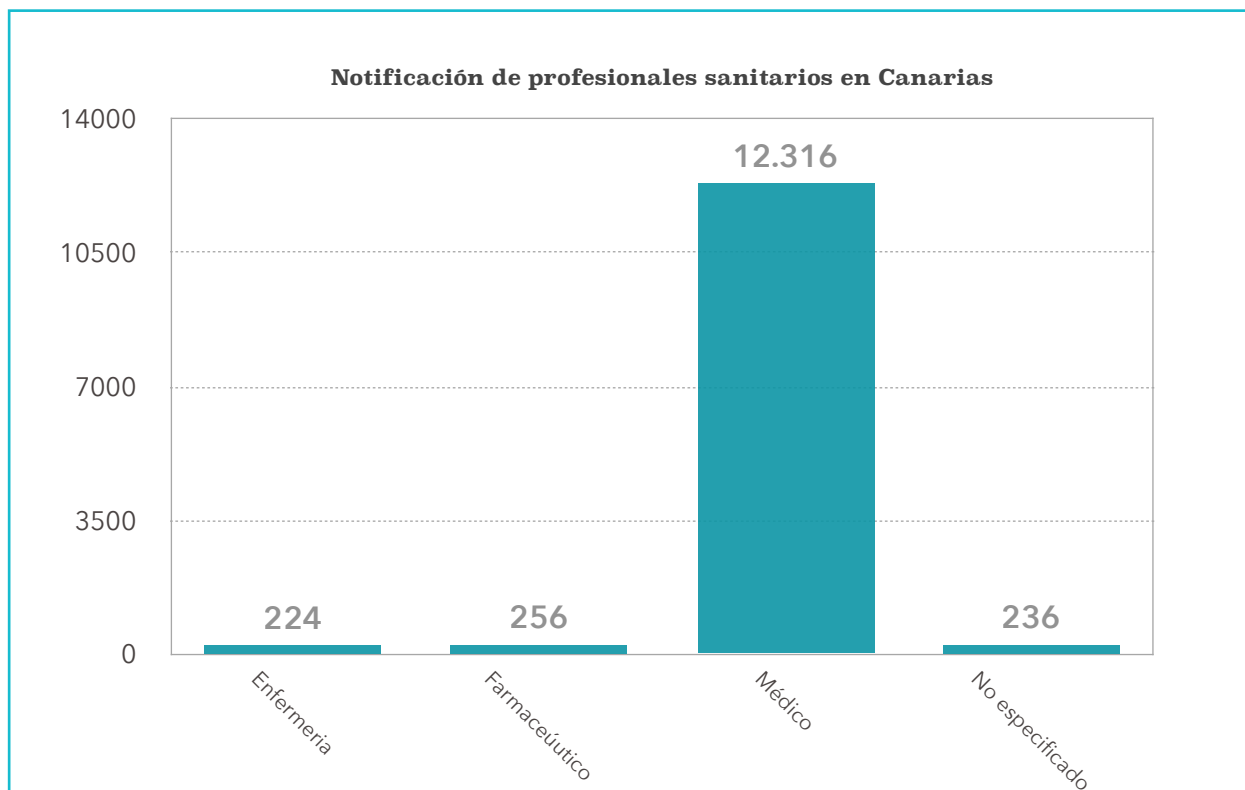
#### Conclusiones

- Las enfermeras presentan un bajo nivel de notificación en comparación con otros profesionales sanitarios.
- En Canarias el porcentaje de notificación de las enfermeras es inferior al que tienen a nivel nacional.
- Su participación podría ser, potencialmente, mucho mayor.

#### Recomendaciones

El papel que las enfermeras juegan en la actividad de farmacovigilancia debe verse reforzado, para lo que nos parecen necesarias acciones encaminadas a aumentar su participación:

- Fomentar la formación en materia de seguridad de medicamentos, incluyendo la universitaria.
- Realizar una campaña de sensibilización específicamente dirigida a este grupo de profesionales sanitarios.
- Analizar la posibilidad de implementar medios específicos que faciliten la notificación.



## Bibliografía

### Sonovue®

1. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: Characteristics and nursing care experience. *Medicine* 2019;98:44(e17745)
- 2.
3. Ficha técnica
4. Back office omega y or

### Señal Ticagrelor IRA

Back Office de FEDRA. Acceso el x de agosto de 2023

1. Ref1
2. Ref2.
3. Ref 3
4. Ref 4
5. Ref 5
6. Ref 6

### Enfermería y seguridad de medicamentos

Back Office de FEDRA  
Base de datos del CAFV  
BOE