

Tu notificación puede lanzar una SEÑAL

Los programas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos animan a notificar a los profesionales sanitarios (y desde 2013 también a los ciudadanos) remarcando que **cualquier notificación**, aunque a veces no lo parezca, **puede ser la que desencadene una señal**. Como comentábamos en el anterior artículo, una señal puede ser un nuevo aspecto de una asociación conocida entre la administración de un medicamento y un acontecimiento adverso, que se considere que justifica una actividad de evaluación, como es el caso que vamos a describir a continuación, partiendo de notificaciones espontáneas procedentes de profesionales sanitarios de Madrid.

En mayo de 2017 se recibe una notificación en el Centro de Farmacovigilancia procedente del programa de errores de medicación de la Comunidad de Madrid en la que se cuenta que un paciente de 46 años al que se había prescrito **calcifediol**, en un informe de Urgencias escrito a mano, acude a revisión y se objetiva en la analítica una creatinina sérica de 1,5 mg/dl (previa de 0,93). Al preguntar por la medicación el paciente indica que cumple con la toma de una ampolla diaria de calcifediol. Se suspende la medicación. Unos días después acude a urgencias con dolor lumbar y se solicita una ecografía renal, dónde se informa de un cálculo renal. El episodio se resuelve y se modifica la prescripción de calcifediol, pautándose en gotas, a diario.

En la ficha técnica<sup>1</sup> de los medicamentos que contienen calcifediol se recoge que los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, y suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía, dentro de estas manifestaciones están la nefrocalcinosis y el deterioro de la función renal.

Las ampollas de calcifediol que tomó el paciente diariamente contienen 16.000 UI (0,266 mg) y generalmente **son de administración mensual**. Todos los medicamentos que contienen calcifediol en España son de una misma marca comercial

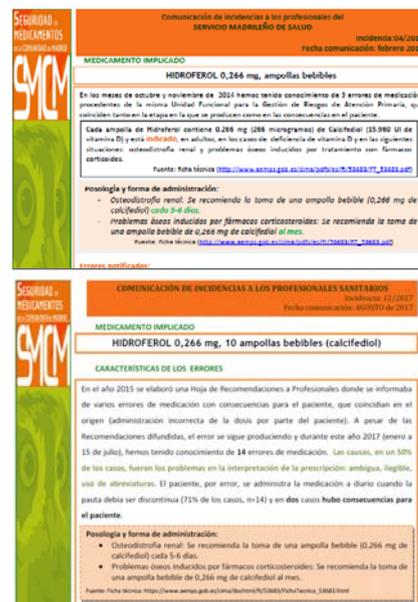
HIDROFEROL® con 4 presentaciones diferentes, **sólo una de ellas, las gotas, son para administración diaria** (Tabla 1).

En la Comunidad de Madrid ya se había emitido en abril de 2015 una hoja de recomendaciones a los profesionales sanitarios del SERMAS informando de este posible problema, a raíz de varios casos en los que los pacientes habían tomado por error Hidroferol 0,266 mg en ampollas diariamente, y en Agosto de 2017 se emitió otra comunicación de incidencias a los profesionales sanitarios del SERMAS al seguirse comunicando el error (Figura 1).

A pesar de ello, en el Centro de Farmacovigilancia de Madrid se siguieron recibiendo notificaciones de hipercalcemia relacionadas con la toma de dosis incorrectas de calcifediol (4 casos en 2018), por lo que se decidió que, pese a tratarse de reacciones recogidas en la ficha técnica<sup>1</sup> y de un problema conocido con casos notificados al SEFV ya antes de 2013<sup>2</sup>, merecía la pena evaluar la señal y llevarla al Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia (CTSEFV).

En la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) hasta el 15/1/2019 había 142 notificaciones espontáneas en las que figuraba como sospechoso el calcifediol. Se revisaron aquellas en las que se comunicaba alguna reacción adversa codificada como *Hipercalcemia* (PT) n=38, *Hipervitaminosis D* (PT) n=12, *Vitamina D aumentada* (PT) n=1, o incluida en el término de alto nivel *Insuficiencia y deterioro renales* (HLT) n=14 o en el término

Figura 1.-Comunicaciones sobre HIDROFEROL® a los profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid



agrupado de alto nivel *Errores de medicación y otros errores y problemas relativos al uso de productos* (HLGT) n=24, identificándose 53 casos en total pues las notificaciones frecuentemente contenían más de uno de los términos analizados. En 35 de los 53 casos se había producido un error de medicación, bien codificado como tal, bien recogido en la revisión de narrativo y dosis, que se realizó de todas las notificaciones. No se había producido ningún tipo de error de medicación en 4 casos y en 14 no había información suficiente para poder evaluar si había existido o no algún

Tabla 1. Medicamentos comercializados en España que contienen calcifediol

NOMBRE	PRESENTACIÓN	CONTENIDO	FRECUENCIA HABITUAL DE ADMINISTRACIÓN
Hidroferol choque 3 mg solución oral	1 ampolla bebible de 1,5 ml	180.000 UI	Dosis única Medir niveles de vitamina D antes de la siguiente dosis
Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución	frasco 10 ml y frasco 20 ml	1 gota = 400 UI	Administración diaria
Hidroferol 0,266 mg capsulas blandas	5 cápsulas y 10 cápsulas	1 cápsula = 16.000 UI	Administración mensual Osteodistrofia renal: semanal o quincenal
Hidroferol 0,266 mg solución oral	10 ampollas bebibles de 1,5 ml	1 ampolla = 16.000 UI	Frecuencia habitual no especificada como tal en FT Problemas óseos inducidos por corticosteroides: mensual. Osteodistrofia renal: cada 5-6 días.

error. Un caso recogía dificultad para abrir la ampolla con lesión del paciente, en 34 casos las dosis recibidas eran superiores a las que se deberían haber utilizado. Por tanto, el 25% de todas las notificaciones recibidas con calcifediol se relacionaban con errores de medicación (35/142); si nos ceñimos a los términos analizados referidos más arriba (relacionados con hipercalcemia/hipervitaminosis) los errores suponen más del 50%, sin que su número haya ido disminuyendo a lo largo del tiempo (Figura 2).

De los casos relacionados con errores de medicación, 24 son mujeres (68%), el sexo es desconocido en un paciente. El rango de edad es de 45 a 94 años, con una mediana de 77 años. La edad es desconocida en 4. En la Tabla 2 se pueden ver la dosis que recibieron los pacientes. En 24 (45%) se notifica la administración diaria de Hidroferol 0.266 mg, en cápsulas o ampollas, cuya administración salvo excepciones se recomienda que sea mensual. En 3 de los casos en que se administra con una frecuencia inferior a 24 horas se debe a un error informático al realizar la prescripción, en el caso que figura como administración cada 15 horas se trataba de una prescripción manual en la que el paciente entendió cada 15 horas en vez de cada 15 días. Los casos de hipercalcemia con Hidroferol Choque 3 mg son pocos (5), posiblemente reflejo de la baja prescripción de esta presentación, en todos ellos se administra con

una frecuencia mayor que la recomendada en la ficha técnica. En un caso se prescribió Hidroferol 0.266 mg y por error en la dispensación la paciente recibió Hidroferol Choque 3 mg, en otro caso se quería prescribir Hidroferol 0,266 mg cada 15 días y se seleccionó mal el medicamento en receta electrónica.

En las 25 notificaciones de hipercalcemia con error de medicación se ha analizado la latencia de aparición de la reacción adversa. La latencia es menor de 30 días en 4 casos, entre 30 y 60 días en 2, entre 61 a 89 días en 4, entre 90 y 179 días en 5 casos y más de 180 días en 6 casos. En uno se sabe que es menor de 365 y en otro menor de 180 días, pero sin poder precisar más. No se ha podido determinar en 2. La presentación de Hidroferol 0.266 mg tanto en ampollas como en capsulas es de 10 unidades y la duración del tratamiento en los casos de administración diaria frecuentemente se prolonga durante meses, por lo que parece que el médico sigue haciendo las prescripciones y el farmacéutico dispensando el preparado sin reparar en que el envase debería durar más tiempo.

En paralelo, el Centro de Farmacovigilancia de Murcia había recibido un caso de hipercalcemia en un lactante por error en la administración de **colecalfiferol** en gotas, por lo que se decidió presentar y discutir ambas

**Tabla 2.** Dosis recibidas erróneamente por los pacientes en los casos recogidos en FEDRA

Presentación	N
<b>HIDROFEROL 0,266</b>	<b>29</b>
Cada 8 h	1
Cada 12 h	2
Cada 15 h	1
Diaria	20
Semanal	4
Cada 15 días	1
<b>HIDROFEROL CHOQUE</b>	<b>5</b>
Diaria	1
Semanal	2
Cada 15 días	2

señales en el CTSEFV de enero de 2019.

Tras su evaluación en el CTSEFV se elaboró una nota informativa que fue emitida el 19 de marzo de 2019 por la AEMPS sobre la notificación de casos graves de hipercalcemia por sobredosificación de Vitamina D, recogiendo los problemas tanto con calcifediol en adultos como con colecalciferol en niños (Figura 3). En ella se recuerdan las presentaciones existentes y se insiste en la importancia de seleccionar cuidadosamente la presentación y pauta y explicarla detenidamente a pacientes y/o cuidadores, advirtiéndoles del riesgo de sobredosificación, así como la necesidad de comprobar en las visitas y dispensaciones sucesivas que no se está produciendo ningún error.

Están en marcha modificaciones en fichas técnicas y prospectos para tratar de dejar lo más claro posible cuáles son las pautas de administración más frecuentes y tratar de evitar las confusiones en cuanto a la frecuencia de administración. Si estas medidas no son suficientes, sería de interés la posibilidad de que los programas de prescripción electrónica no permitieran prescribir Hidroferol 0,266 mg con la opción de dosificación diaria y que cuando se seleccione Hidroferol choque 3 mg con cualquier frecuencia de administración se solicite confirmación de la pauta y se recuerde la recomendación de medir niveles de vitamina D antes de la siguiente dosis.

Desde el día después de la nota informativa se han cargado en FEDRA 17 nuevos casos de errores de medicación con calcifediol. En

**Figura 2.** Notificaciones espontáneas en FEDRA con calcifediol en las que figura alguno de los términos seleccionados como RAM según fecha de entrada al SEFV-H.

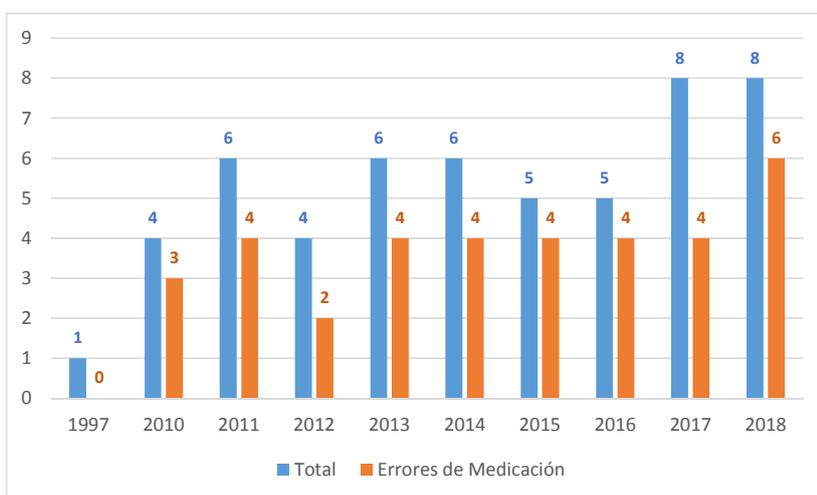


Figura 3. Nota Informativa emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nota informativa




**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
AEMPS**

**VITAMINA D: CASOS GRAVES DE HIPERCALCEMIA  
POR SOBREDOSIFICACIÓN EN PACIENTES  
ADULTOS Y EN PEDIATRÍA**

Fecha de publicación: 19 de marzo de 2019

---

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD  
Referencia: MUH (FV), 2/2019

*Con el fin de evitar casos graves de hipercalcemia en pediatría y en pacientes adultos debidos a sobredosificación, la AEMPS recuerda las presentaciones disponibles para cada grupo y recomienda:*

**A los prescriptores:**

- Seleccionar para cada situación la presentación del medicamento adecuada, asegurándose de que en la receta quedan anotadas con claridad la dosis por toma y la frecuencia de administración.
- Explicar a los pacientes/padres la pauta de administración y los síntomas derivados de la sobredosis de vitamina D.

**A los farmacéuticos:**

- Comprobar la presentación y pauta posológica y revisar con los padres/pacientes dicha pauta para asegurar su correcta comprensión.

La nota está accesible, además de en la sección de Notas de seguridad de la AEMPS, al buscar en CIMA<sup>1</sup> cualquiera de las especialidades que contienen calcifediol o colecalciferol pinchando en el icono  que figura a la derecha

12 casos (3 hipercalcemias, 9 hipervitaminosis D), de los que 10 se han considerado graves, la fecha de inicio de la reacción adversa es posterior a la fecha de la nota informativa, por lo que probablemente su difusión ha contribuido a la **detección más temprana** de estos casos.

Notificaciones de reacciones adversas ya conocidas han permitido detectar problemas en el uso de los medicamentos que pueden modificar su relación beneficio/riesgo y han motivado la toma de medidas al respecto que tratan de conseguir un uso más seguro de los mismos.

Por tanto, **tu notificación puede lanzar una señal**, que puede tener un impacto directo en la salud de otros pacientes.

### Bibliografía

1. Fichas técnicas de HIDROFEROL®, disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
2. García N, Cereza G, Madurga M, Montero D. Riesgo de hipercalcemia e hipervitaminosis D por calcifediol. Revisión de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia. Med Clin 2013;141(2):87-89

# 3

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Denosumab (Prolia®): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento

Se recuerda que Prolia® únicamente se debe utilizar en pacientes con elevado riesgo de fracturas y se recomienda a los profesionales sanitarios considerar este riesgo antes de iniciar tratamiento, consultando previamente con un especialista en el tratamiento de la osteoporosis.

También se recomienda advertir a los pacientes de que no suspendan el tratamiento sin consultar previamente con su médico.

Cuando se interrumpa el tratamiento se deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación con la estrategia terapéutica a seguir, además de realizar una estrecha vigilancia del paciente.

### Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedente de enfermedad cardiovascular

Se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular grave (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa.

### Daratumumab (▼Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Se recomienda:

◦Realizar serología del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y en los pacientes actualmente en tratamiento de los que no se disponga de esta información.

◦En caso de serología positiva del VHB, vigilar estrechamente

cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus y los datos de laboratorio, a criterio médico, durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización.

◦En caso de reactivación del VHB, se suspenderá la administración de daratumumab y se tomarán las medidas adecuadas.

### RoActemra (Tocilizumab): riesgo (poco frecuente) de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo que requiere trasplante

Se recomienda:

◦Aconsejar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata ante clínica sugerente de daño hepático.

◦Monitorizar los niveles de ALT y AST cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento y cada 12 semanas a partir de entonces.

◦Se deberá tener precaución si se considera iniciar tratamiento con