



#29

BOLETÍN INFORMATIVO DE FARMACOVIGILANCIA
CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE NAVARRA

Caso clínico [02]

Reacción adversa de especial interés [03]

Notas informativas de seguridad [05]

Datos 2011 [09]



CASO CLÍNICO: SÍNDROME SEROTONINÉRGICO POR LINEZOLID (ZYVOXID®) Y PETIDINA (DOLANTINA®)

El síndrome serotoninérgico es una reacción adversa potencialmente grave, pero prevenible, desencadenada por un aumento del nivel de serotonina en el Sistema Nervioso Central. Generalmente es inducido por un medicamento o por la interacción entre varios. Todos los medicamentos que directa o indirectamente incrementan la concentración intrasináptica de serotonina son capaces de inducir un síndrome serotoninérgico. El síndrome se caracteriza por la tríada de alteraciones en el estado mental (agitación y confusión), disfunción autonómica (fiebre, diaforesis, taquipnea y taquicardia) y alteraciones neuromusculares (temblor, clonus, mioclonía, hiperreflexia y rigidez). El inicio de los síntomas suele ser rápido.

El linezolid (Zyvoxid®) es un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas indicado en el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid y en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Es por tanto un medicamento de uso hospitalario.

El linezolid actúa como inhibidor débil, reversible y no selectivo de las monoaminooxidasas A y B (MAO-A y MAO-B), enzimas que catalizan el metabolismo de la serotonina, por lo que cuando se asocia con otros fármacos que aumentan la concentración de serotonina puede aparecer toxicidad serotoninérgica.

En noviembre de 2011 se recibió en el Centro de Farmacovigilancia de Navarra la notificación de una sospecha de síndrome serotoninérgico provocado por la interacción entre linezolid y petidina en un paciente de cuidados intensivos. Este caso está publicado en el avance on line de la revista Farmacia Hospitalaria¹.

DESCRIPCIÓN DEL EPISODIO

Varón de 57 años con antecedentes de adenocarcinoma gástrico que tras gastrectomía ingresa en UCI por shock séptico postquirúrgico y múltiples complicaciones.

El día 11 de su estancia en cuidados intensivos se introduce tratamiento con linezolid por vía intravenosa por aislamiento de *Enterococcus faecium* resistente a meticilina,

sensible a linezolid. El paciente estaba previamente con petidina 15 mg/h en perfusión continua (como sedoanalgesia). A las 48 h del inicio de linezolid se observan crisis comiciales en relación con movimientos tonicoclónicos preferentemente de extremidades superiores y tronco, transitorios (pocos minutos de duración) y repetidos a lo largo del día. Se observa también hiperreflexia, discreta acidosis metabólica y empeoramiento grave de la fiebre, leucocitosis, marcadores de inflamación y estado hemodinámico (hipotensión). Ante la sospecha de síndrome serotoninérgico por la interacción entre linezolid y petidina, se sustituye esta última por fentanilo y, al no poderse descartar tampoco la posibilidad de síndrome serotoninérgico con la asociación de linezolid y fentanilo, se retira también el linezolid.

Tras la modificación del tratamiento las mioclonías e hiperreflexia mejoraron antes de 24 h, hasta desaparecer por completo al segundo día. La fiebre, la leucocitosis y la hipotensión mejoraron también progresivamente, aunque la acidosis metabólica persistió. Se consideró que el síndrome serotoninérgico había sido provocado por la asociación entre linezolid y petidina.

Esta interacción farmacológica se encuentra descrita en la literatura², pero escasamente documentada, publicada y notificada en la práctica clínica. Sólo hemos encontrado dos publicaciones en Pubmed relativas a esta interacción³, la que describe este caso clínico es una de ellas.

En la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia, hasta el 18 de junio de 2012, están recogidas 310 notificaciones espontáneas en las que linezolid es sospechoso de producir una reacción adversa, pero si añadimos las notificaciones en las que linezolid es sospechoso por interacción con otros fármacos el número total de notificaciones es 329.

Se han notificado y codificado 46 casos de síndrome serotoninérgico en FEDRA:

- En 11 de estos casos está implicado el linezolid.
- En 9 de estas 11 notificaciones hay sospecha de interacción entre linezolid y otro fármaco.
- De estos 9 casos de síndrome serotoninérgico por interacción entre linezolid y otro/s fármacos, 8 son por interacción con psicofármacos y sólo uno (el caso de Navarra) por interacción con un analgésico opiáceo (petidina).

Se trata por tanto, del único caso notificado y registrado en FEDRA, hasta la fecha, de sospecha de síndrome serotoninérgico por interacción entre linezolid y petidina u otro analgésico opiáceo.

Es conocido que el linezolid puede provocar síndrome serotoninérgico cuando es asociado a psicofármacos, pero lo que puede pasar inadvertido es que algunos analgésicos opiáceos pueden también potenciar la transmisión de serotonina y desencadenar este síndrome cuando se usan concomitantemente con otro fármaco serotoninérgico.

Concretamente la petidina, analgésico opiáceo del grupo de las fenilpiperidinas, así como otros medicamentos del mismo grupo como tramadol, metadona, dextrometorfano y fentanilo, parecen ser inhibidores selectivos débiles

de la recaptación de serotonina (ISRS), aunque el mecanismo de acción no está totalmente establecido⁴. De hecho, se han publicado varios casos de síndrome serotoninérgico asociado a la interacción de linezolid y fentanilo⁵.

Parece que no ocurre lo mismo con la morfina, la codeína, la oxycodona y la buprenorfina, que no se comportarían como ISRS⁴.

El riesgo de que se desencadene un síndrome serotoninérgico por interacción con analgésicos opiáceos serotoninérgicos es probablemente bajo, pero su naturaleza impredecible y grave hace necesaria una concienciación por parte de los clínicos para prevenir este tipo de RAM por interacción. En cualquier caso, si se tuviera que utilizar un analgésico opiáceo con otro fármaco serotoninérgico, sería prudente administrar un analgésico opiáceo que no sea ISRS, siempre que sea posible.

Existen múltiples situaciones clínicas en las que un paciente podría estar expuesto a un agente serotoninérgico y a un analgésico opiáceo serotoninérgico a la vez, por lo que es imprescindible que los profesionales sanitarios estén alertas ante estos pacientes para la prevención, el reconocimiento y rápido tratamiento en caso de producirse un síndrome serotoninérgico que, en ocasiones puede constituir una situación potencialmente peligrosa para la vida.

Nuestra capacidad para estimar el riesgo de estos medicamentos se ve comprometida por la falta de datos farmacológicos y por la escasez de casos clínicos registrados que provienen de la notificación espontánea, por lo que aprovechamos la ocasión para animar a todos los profesionales sanitarios navarros a que notifiquen todas las sospechas de reacciones adversas graves producidas por este tipo de interacción.

1. Elizondo Armendáriz JJ, et al. Probable síndrome serotoninérgico por interacción entre linezolid y meperidina. *Farm Hosp*. 2012. doi:10.1016/j.farma.2011.10.006.

2. Stockley IH. Interacciones farmacológicas. 3.a edición Pharmaceutical Press: London; 2008.

3. Das PK, Wakentín DI, Hewko R, Forrest DL. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and meperidine. *Clin Infect Dis* 2008; 46:264–265. [Resumen](#) / [Texto completo](#).

4. Rahul Rastogi, M.B.B.S.et al .Case Scenario: Opioid Association with Serotonin Syndrome. *Anesthesiology*, V 115 • No 6.

5. Fentanyl and serotonin syndrome [Canadian Adverse Reaction Newsletter](#), Volume 22, Issue 2, April 2012 [Health Canada].

REACCIÓN ADVERSA DE ESPECIAL INTERÉS, A PROPÓSITO DE UN CASO: ALUCINACIONES AUDITIVAS POR CLARITROMICINA

En febrero de 2011 se recibió en el Centro de Farmacovigilancia de Navarra una notificación de sospecha de alucinaciones auditivas por claritromicina.

Los macrólidos son uno de los grupos de antibióticos más seguros y sus reacciones adversas graves son muy raras. Las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales. Las reacciones psiquiátricas se encuentran entre los efectos adversos poco frecuentes asociados con su administración, aunque su relación causal y su mecanismo no están bien establecidos.

La claritromicina es un macrólido autorizado en las siguientes indicaciones:

- Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis (adecuadamente diagnosticada).
- Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica y de las neumonías bacterianas.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como foliulitis, celulitis y erisipela.
- Infecciones producidas por micobacterias localizadas o diseminadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*.
- Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Micobacterium fortuitum* o *Mycobacterium kansasii*.
- Úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.
- Infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium* complex (MAC) en pacientes infectados por VIH de alto riesgo (linfocitos CD4 menor o igual a 50/mm³).

En la ficha técnica de la claritromicina figuran los siguientes efectos adversos psiquiátricos: ansiedad, insomnio, pesadillas, confusión y alucinaciones (con una frecuencia de entre 1/100 y 1/1.000 pacientes) y desorientación, psicosis y despersonalización (entre 1/1.000 y 1/10.000 pacientes).

La Sociedad Americana de Psiquiatría define las alucinaciones como percepciones sensoriales anormales que deterioran seriamente la capacidad del pensamiento y la percepción cuando un individuo está despierto y consciente. Las alucinaciones y otros trastornos psiquiátricos son reacciones adversas conocidas, aunque infrecuentes, que pueden ser inducidas por claritromicina.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) se encuentran registradas 168 notificaciones de sospechas de trastornos psiquiátricos por claritromicina, 40 de ellas son casos de alucinaciones. Sin embargo, la notificación recibida en Navarra, citada con anterioridad, constituye el único caso de sospecha de alucinaciones auditivas por claritromicina registrado en FEDRA.

Se realiza una búsqueda en PubMed, sin límite de fechas, con los siguientes criterios de búsqueda: “hallucinations” and “clarithromycin” encontrándose un total de 10 artículos y con “delirium” and “clarithromycin”, encontrándose 12 artículos.

Desafortunadamente, el mecanismo de acción de la neurotoxicidad por claritromicina sigue siendo poco claro.

En algunos casos, la aparición de alteraciones psicóticas se ha relacionado con la asociación de claritromicina con otros fármacos que afectan al SNC. Se han descrito casos en combinación con tramadol y con fluoxetina. Se han publicado varios casos de alucinaciones desencadenadas con la triple terapia para la erradicación del *Helicobacter pylori*.

La claritromicina se metaboliza a través de la isoenzima citocromo P450 por oxidación y desmetilación por lo que, en algunos casos, las alucinaciones inducidas pueden ser explicadas en pacientes que reciben otros fármacos metabolizados también a través de este mismo mecanismo y con fármacos inhibidores o inductores del citocromo P450.

Algunos casos de alucinaciones por claritromicina en monoterapia han sido descritos en pacientes con daño renal, por acumulación del fármaco. En la ficha técnica de la claritromicina se recomienda que la dosis de claritromicina debe ajustarse no por la edad sino por la función renal. Con un aclaramiento de creatinina menor de 30ml/minuto se recomienda reducir la dosis a la mitad.

Pero también se han descrito casos de alucinaciones en niños y adultos con función renal normal. Dichos efectos se han visto incluso con dosis convencionales en las 12-24 horas desde el inicio del tratamiento con resolución en los días siguientes de la retirada o de la reducción de la dosis al 50%.

Como conclusión, la aparición de alucinaciones en pacientes sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica requiere un diagnóstico diferencial y este debe realizarse de forma rigurosa. Se hace indispensable realizar una historia medicamentosa detallada, porque muchos medicamentos de uso común y a las dosis habituales en la práctica clínica pueden producir alucinaciones.

En pacientes mayores de 65 años, en los que el deterioro cognitivo es más frecuente, ante la aparición de alucinaciones se recomienda una revisión exhaustiva del tratamiento farmacológico. Además, hay que tener presente que los pacientes ancianos son biológica y fisiológicamente distintos al adulto. Uno de los cambios asociados al proceso de envejecimiento más conocido y predecible es la disminución de la función renal y, en ocasiones, una insuficiencia renal crónica moderada puede cursar de forma asintomática. Es importante, por tanto, vigilar la función

renal, especialmente en pacientes ancianos, para poder ajustar la dosis de los medicamentos y evitar posibles reacciones adversas.

Aunque el tratamiento con claritromicina es relativamente seguro y eficaz, este caso sugiere que el estado neuropsiquiátrico de los pacientes que reciben claritromicina debe ser cuidadosamente monitorizado durante el tratamiento.

Debemos destacar, por último, la importancia de poner dichas reacciones adversas en conocimiento del Sistema Español de Farmacovigilancia.

NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD

EVALUACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD Y RELACION BENEFICIO-RIESGO

ESCITALOPRAM: PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT DEL ELECTROCARDIOGRAMA

En base a los resultados de la evaluación realizada con escitalopram y su relación con la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) se informa a los profesionales sanitarios:

- Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG a dosis altas, en pacientes mayores de 65 años, la dosis máxima recomendada de escitalopram es de 10 mg al día.
- Se contraindica el uso de escitalopram en:
 - Pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo.
 - Uso concomitante con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT del electrocardiograma.
- Escitalopram se debe utilizar con precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo de desarrollar Torsade de Pointes, por ejemplo aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva descompensada, infarto de miocardio, bradiarritmias o predisposición a hipocaliemia o hipomagnesemia por enfermedad o medicación concomitante.

FINGOLIMOD (ΔGILENYA®): CONCLUSIONES SOBRE LA REVISIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO

Gilenya® (fingolimod) está indicado para el tratamiento de aquellos pacientes que no han respondido al tratamiento con interferón beta o con esclerosis múltiple remitente recurrente en los que la enfermedad es grave y de rápida evolución.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) tras la evaluación llevada a cabo considera que el balance beneficio-riesgo de fingolimod continúa siendo favorable para la indicación actualmente autorizada. No obstante, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

No se recomienda la administración de fingolimod:

- En pacientes que se encuentren en tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia ó III.

- En pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o cerebrovascular en los que la aparición de bradicardia pueda empeorar su situación clínica.
- En pacientes que sigan tratamiento con ciertos medicamentos con capacidad para provocar descensos de la frecuencia cardiaca (ej. beta bloqueantes, verapamilo, diltiazem, ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos, pilocarpina).

La primera vez que se administre fingolimod:

- Realizar un electrocardiograma.
- Medir la tensión arterial y la frecuencia cardiaca cada hora durante las 6 primeras horas, siendo recomendable una monitorización electrocardiográfica continua durante este periodo.
- Si tras el periodo de las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la dosis del medicamento, la monitorización deberá prolongarse hasta que la frecuencia se normalice y en cualquier caso al menos, durante un periodo de 2 horas.
- Si durante las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod se presenta alguna de las siguientes condiciones clínicas, se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche si frecuencia cardiaca ≤ 45 lpm, intervalo QTc ≥ 500 msec y bloqueo AV (no preexistente) de 2º grado o superior.

ALISKIRENO (ΔRASILEZ®, ΔRIPRAZO®, ΔRASILEZ HTC®): CONCLUSIONES DE LA REEVALUACIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO

Aliskireno es un inhibidor de la renina, indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se encuentra disponible en España como monofármaco (Rasilez®, Riprazo®) o asociado a hidroclorotiazida (Rasilez HTC®).

Los datos analizados muestran un riesgo incrementado de hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal incluyendo insuficiencia renal, cuando aliskireno se utiliza en combinación con IECA o ARAII, especialmente en pacientes diabéticos o con alteración de la función renal. No se puede excluir este riesgo para otros pacientes.

Como consecuencia, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Suspender el tratamiento, y no iniciar nuevos, con aliskireno en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal moderada o grave, que utilizan IECA o ARAII.
- En otros pacientes que utilizan este tratamiento en combinación, valorar cuidadosamente si los beneficios para el paciente superan los riesgos potenciales, y valorar en consecuencia la pertinencia de la continuación del mismo.
- Indicar a los pacientes que no deben suspender el tratamiento con aliskireno sin consultar con su médico.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (ARA II): LOS DATOS DISPONIBLES NO APOYAN SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO DE CÁNCER

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios que tras la revisión llevada a cabo sobre la posible asociación entre el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y la aparición de casos de cáncer, se concluye que actualmente no existen evidencias suficientes que apoyen esta asociación.

RANELATO DE ESTRONCIO (OSSEOR®, PROTELOS®): RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y REACCIONES DERMATOLÓGICAS GRAVES. NUEVAS CONTRAINDICACIONES DE USO

Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®) está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera.

Después de la revisión del balance beneficio-riesgo, se han introducido nuevas contraindicaciones de uso de ranelato de estroncio, no debiendo utilizarse en pacientes con tromboembolismo venoso actual o previo (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) ni en pacientes inmovilizados de forma temporal o permanente.

Adicionalmente, se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de reacciones dermatológicas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS) y de sus posibles signos y síntomas con objeto de facilitar la detección precoz de este tipo de reacciones.

CALCITONINA: USO RESTRINGIDO A TRATAMIENTOS DE CORTA DURACIÓN

Tras una revisión europea del balance beneficio-riesgo, el comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP) recomienda que los medicamentos que contienen calcitonina solo se utilicen en tratamientos de corta duración debido a que nuevos datos indican que tras tratamientos prolongados se incrementa ligeramente el riesgo de tumores. Este hecho, unido a la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, desaconseja la utilización de calcitonina para el tratamiento de osteoporosis, indicación de las calcitoninas de administración intranasal.

Hasta que se adopte la decisión final por parte de la Comisión Europea, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda como medida de precaución no iniciar nuevos tratamientos para la indicación de osteoporosis y revisar los tratamientos en curso en pacientes con osteoporosis, valorando posibles alternativas terapéuticas.

El tratamiento con calcitonina inyectable debe limitarse a periodos cortos de tratamiento en enfermedad de Paget, prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina e hipercalcemia causada por cáncer.

DORIPENEM (DORIBAX®): NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Finalizada la revisión sobre el balance beneficio-riesgo de doripenem en el tratamiento de la neumonía nosocomial las nuevas recomendaciones de uso son:

- Duración del tratamiento: en la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) de 10 a 14 días. Para infecciones por patógenos Gram-negativos no fermentadores se considerarán periodos de tratamiento en el rango superior recomendado.
- Dosificación: la dosis actualmente recomendada de doripenem puede no ser suficiente para tratar a todos los pacientes con neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica). Se valorará administrar 1 g de doripenem cada 8 horas durante un tiempo de perfusión de 4 horas cuando exista:
 - Un aumento del aclaramiento renal (particularmente cifras de aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min) y/o
 - Infección por patógenos Gram-negativos no fermentadores, como es el caso de *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp.
 - Cuando se sospeche o confirme la existencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se valorará la posibilidad de utilizar además un antibiótico aminoglucósido.

TRIMETAZIDINA (IDAPTAN®, TRIMETAZIDINA EFG): RESTRICCIÓN DE INDICACIONES

Finalizada la revisión del balance beneficio-riesgo de trimetazidina en sus indicaciones autorizadas, se recomienda su utilización en angina de pecho como tratamiento sintomático coadyuvante de segunda línea. No deberá de administrarse en pacientes con enfermedad de Parkinson o con alteraciones del movimiento, y se suspenderá permanentemente el tratamiento en caso de que aparezcan estos síntomas.

Con los datos disponibles actualmente, el balance beneficio-riesgo en el tratamiento de vértigo y tinnitus es desfavorable

INFORMACION DE RIESGOS

DABIGATRÁN (ΔPRADAXA®) Y RIESGO DE HEMORRAGIA: NUEVAS RECOMENDACIONES DE VIGILANCIA DE LA FUNCIÓN RENAL

Dabigatrán es un anticoagulante oral, inhibidor de la trombina, autorizado para las siguientes indicaciones:

- Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programada en ambos casos.

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo.

Las nuevas recomendaciones de control de la función renal son las siguientes:

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán debe evaluarse la función renal en todos los pacientes, calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir a pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min).
- Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de determinados medicamentos).
- En pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia renal moderada o leve, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año.

PARACETAMOL DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA (IV): CASOS DE ERRORES DE DOSIFICACIÓN

Se han producido casos de sobredosis con la administración IV de Perfalgan® 10mg/ml solución para perfusión en niños (debido a la confusión entre miligramos y mililitros) y en adultos de ≤50 kg de peso.

Para prevenir este riesgo se recomienda prescribir la dosis de paracetamol en mililitros además de en miligramos. Para los pacientes, tanto adultos como niños, de ≤50 kg los cálculos de dosificación se realizarán en función del peso.

METOCLOPRAMIDA: RESTRICCIONES DE USO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La metoclopramida es una benzamida sustituida que se utiliza como antiemético y procinético.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas condiciones de autorización de metoclopramida:

- Su uso se contraindica en niños menores de 1 año.
- Su uso no se recomienda en niños y adolescentes entre 1 y 18 años; se siguen evaluando en Europa los datos disponibles para este grupo de población.

AMBRISANTAN (VOLIBRIS®): CONTRAINDICACIÓN EN PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Ambrisentan (Volibris®) es un antagonista selectivo del receptor de endotelina A indicado para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio.

Las nuevas recomendaciones y contraindicaciones incluidas en la ficha técnica son:

- Se contraindica el uso de ambrisentan (Volibris®) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

- Se ha interrumpido prematuramente un ensayo clínico en pacientes con FPI, en el que se han observado tasas superiores de hospitalización por causas respiratorias, mortalidad y reducción en la función pulmonar en pacientes con FPI tratados con ambrisentan, respecto a placebo.
- Se recomienda valorar otras alternativas terapéuticas en pacientes con FPI que actualmente se encuentren en tratamiento con ambrisentan.

VICTRELIS® (ΔBOCEPREVIR): INTERACCIÓN CON LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH ATAZANAVIR, DARUNAVIR Y LOPINAVIR

Victrelis® (boceprevir) está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente, o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

Como medida de precaución, a la espera de los resultados de ensayos clínicos que muestren la relevancia clínica de esta interacción:

- No se debe administrar conjuntamente Victrelis® con darunavir o lopinavir (administrados con ritonavir).
- La administración conjunta de Victrelis® con atazanavir (administrado con ritonavir) deberá valorarse caso a caso en pacientes que muestren supresión virológica y tengan cepas no resistentes al tratamiento frente al VIH.

BRIVUDINA (BRINIX®, NERVINEX® Y NERVOL®): INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL CON 5-FLUOROPYRIMIDINAS

La brivudina es un análogo nucleósido de timidina que actúa inhibiendo la replicación de los virus, herpes simple tipo 1 y varicela zóster, a través del bloqueo de la ADN polimerasa. Brivudina se encuentra indicada para el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes. Actualmente en España están autorizados desde el año 2002 tres medicamentos con este principio activo: Brinix®, Nervinex® y Nervol®.

Se recuerda a los profesionales sanitarios que la administración de brivudina está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con medicamentos del grupo de las 5- fluoropirimidinas.

UTILIZACIÓN DE EMLA® CREMA (LIDOCAÍNA Y PRILOCAÍNA) SOBRE SUPERFICIES EXTENSAS DE PIEL: RIESGO DE METAHEMOGLOBINEMIA

Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano 11 casos de metahemoglobinemia en pacientes que se administraron Emla® sobre superficies extensas de piel. En 9 de estos casos se utilizó el medicamento antes de llevar a cabo una sesión de fotodepilación.

Emla® crema sólo debe dispensarse con receta médica. Es necesario respetar estrictamente las condiciones de uso autorizadas para el medicamento, especificadas en su ficha técnica y prospecto.

Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes que no debe usarse sobre superficies extensas de piel. Se tratará como máximo un área corporal de 600cm² (20x30 cm), y no se aplicarán más de 60 gramos de producto.

INFORMACION SOBRE EL BUEN USO DE LOS MEDICAMENTOS EN CASO DE OLA DE CALOR. AÑO 2012

Las notas informativas completas están disponibles en: [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS informa - Notas informativas de Medicamentos de Uso Humano / Seguridad de 2012.](#)

MÁS INFORMACIÓN DE ACTUALIDAD SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

LAMOTRIGINA

La evidencia disponible actualmente descarta el riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia con lamotrigina

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP): RIESGO DE FRACTURAS ÓSEAS

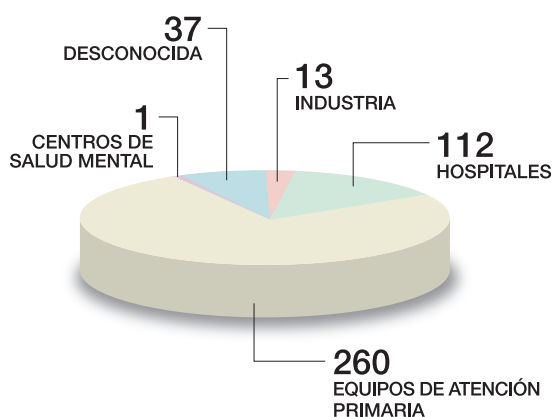
Los inhibidores de la bomba de protones pueden producir un modesto incremento del riesgo de fracturas óseas (vertebrales, de cadera y de muñeca), particularmente cuando se utilizan durante periodos prolongados de tiempo (más de 1 año), predominantemente en pacientes de edad avanzada o en aquellos con factores de riesgo conocidos. Este incremento de riesgo de fracturas se incluirá en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos de prescripción autorizados que contienen IBP.

DATOS DE LAS NOTIFICACIONES DE REACCIONES ADVERSAS 2011

En el año 2011 se han recibido en el Centro de Farmacovigilancia de Navarra 612 notificaciones nuevas de las que 423 han sido evaluadas y codificadas, el resto corresponden a seguimientos de casos y a notificaciones duplicadas. En las notificaciones que se han codificado se describen 781 reacciones adversas.

Atendiendo al profesional que notifica, el 89,94% son médicos, el 8,02% son farmacéuticos y el 7,33% son profesionales de enfermería.

PROCEDENCIA



CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA	39
CLÍNICA SAN JUAN DE DIOS	31
COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA	28
HOSPITAL DE TUDELA	9
CENTRO PSICOGERIÁTRICO SAN FRANCISCO JAVIER	2
CASA MISERICORDIA	1
RESIDENCIA PADRE MENNI	1
CLÍNICA PSICOGERIÁTRICA JOSEFINA ARREGUI	1

ATENCIÓN PRIMARIA: DISTRIBUCIÓN POR ZONAS BÁSICAS DE SALUD

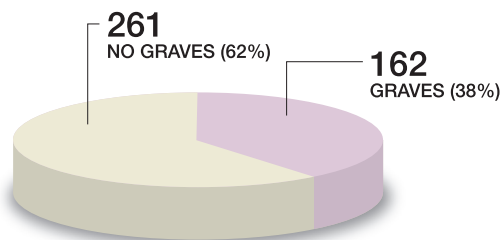
HUARTE	49	TUDELA OESTE	2
IRURTZUN	48	ECHAVACOIZ	2
LEITZA	18	ALLO	2
PERALTA	18	ITURRAMA	1
CHANTREA	16	ALTSASU/ALSASUA	2
LODOSA	12	BUÑUEL	2
TAFALLA	9	BERRIOZAR	1
CINTRUÉNIGO	8	VALTIERRA-CADREITA	1
AOIZ	8	BURLADA	1
CONSULTORIOS	8	AZPILAGANA	1
II ENSANCHE	7	LESAKA	1
ESTELLA	6	SALAZAR	1
CORELLA	6	ULTZAMA	1
CASCO VIEJO	5	TUDELA ESTE	1
PUENTE LA REINA	4	VILLAVA	1
ROCHAPEA	4	ANSOAIN	1
BARAÑAIN	4	SANGÜESA	1
MENDILORRI	3	CASCANTE	1
SAN JORGE	3	SAN JUAN	1
TOTAL			260

DISTRIBUCIÓN POR TRAMOS DE EDAD

	VARÓN	MUJER	DESCONOCIDO
0 - 10	6	1	
11 - 20	5	7	
21 - 30	4	10	
31 - 40	17	12	
41 - 50	16	16	
51 - 60	32	28	1
61 - 70	32	21	1
>70	47	71	5
DESCONOCIDO	5	5	
TOTAL	164	252	7

DISTRIBUCIÓN POR GRAVEDAD

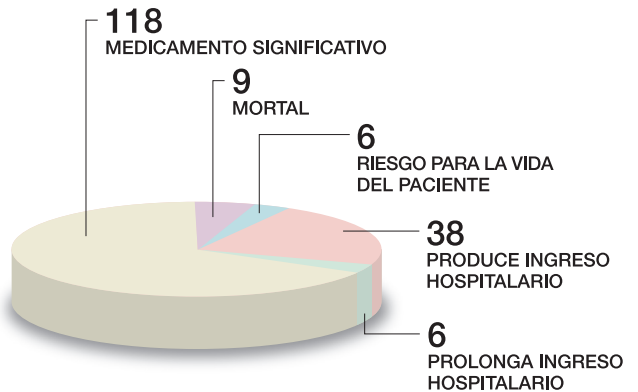
En el año 2011 se han registrado 162 notificaciones de sospecha de reacciones adversas graves por medicamentos (RAM), que constituyen un 38% del total de notificaciones registradas en el Centro de Farmacovigilancia de Navarra y cargadas en FEDRA.



CRITERIOS DE GRAVEDAD

Se describe a continuación la distribución de las causas o criterios de gravedad de los 162 casos de RAM graves, del total de 423 casos individuales de sospechas de RAM.

El sumatorio de los criterios de gravedad es mayor que el número total de reacciones adversas graves porque los niveles de gravedad no son excluyentes entre sí. En una misma notificación puede coexistir más de un criterio de gravedad con la excepción de: produce ingreso hospitalario y prolonga la hospitalización que sí son excluyentes.



SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES MÁS FRECUENTEMENTE NOTIFICADAS EN 2011

Cabe destacar como RAM grave más notificada en 2011 la osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonatos, con un total de 13 notificaciones recibidas. En segundo lugar están las reacciones de hipersensibilidad a fármacos (11 casos), entre los que destacan los antineoplásicos. En tercer lugar la disnea (11 casos). La cuarta RAM grave más frecuentemente notificada es la hepatotoxicidad (8 casos). Figura en el quinto puesto la pancreatitis aguda relacionada con azatioprina (5 casos).

SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES CON DESENLACE MORTAL

En el año 2011 se han notificado 9 reacciones adversas graves que corresponden a 8 pacientes que tuvieron un desenlace mortal.

A este respecto, hay que recordar que en el programa de notificación espontánea de RAM se comunican sólo sospechas, por lo que no se puede establecer una relación de causalidad entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa, ni entre la reacción adversa y el desenlace mortal.

El Sistema Español de Farmacovigilancia estimula a los profesionales sanitarios a notificar todas las sospechas de RAM, aunque no se sepa con seguridad el fármaco que la ha causado. La reacción puede estar, de algún modo, relacionada con la enfermedad subyacente o con otros fármacos que se administran simultáneamente, o puede haber ocurrido

al azar durante el tiempo de utilización del medicamento. No obstante, se considera interesante describir las RAM graves con desenlace mortal que han sido objeto de notificación de sospecha con el fin de informar o de recordarlas (la mayoría son conocidas y están descritas en ficha técnica), y de identificarlas y prevenirlas, en su caso.

Antibiótico carbapenémico y estatus epiléptico

El estatus epiléptico es una crisis epiléptica prolongada o una serie de crisis durante las cuales el paciente no recobra completamente la conciencia.

Al igual que con otros beta-lactámicos, se han descrito, con los antibióticos carbapenémicos estados confusionales y convulsiones, especialmente cuando se sobrepasan las dosis recomendadas basadas en la función renal y en el peso corporal. Estos efectos han sido descritos con mayor frecuencia en pacientes con alteraciones en el SNC (por ej., lesiones cerebrales o historia de convulsiones) y/o función renal alterada, en los que puede producirse acumulación del fármaco administrado.

Por esta razón, se requiere un estricto cumplimiento del esquema recomendado de dosificación, especialmente en estos pacientes.

Por otra parte, ante una crisis convulsiva en un paciente en tratamiento con un agente carbapenémico, a la hora de establecer el tratamiento anticonvulsivo hay que tener presente que no se recomienda el uso de ácido valproico/valproato sódico simultáneamente con un carbapenémico, porque se han notificado descensos de los niveles de ácido valproico que podrían caer por debajo del rango terapéutico cuando se administran juntos. Los niveles reducidos de ácido valproico pueden conducir a un control insuficiente de las crisis y deben valorarse por tanto otros tratamientos antibacterianos o anticonvulsivantes alternativos.

Antidiabético oral (biguanida) y acidosis láctica

La acidosis láctica severa asociada a biguanida es una enfermedad grave, poco frecuente, pero conocida y con un alto índice de mortalidad.

Los casos descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con biguanida han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal marcada.

La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con la hipoxia.

Debido a que las biguanidas se eliminan por el riñón, el aclaramiento de creatinina debe determinarse antes de iniciarse el tratamiento y regularmente desde su inicio:

- Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal,

- De dos a cuatro veces al año en pacientes con un aclaramiento de creatinina próximo al límite inferior del valor normal y en pacientes de edad avanzada.

En pacientes de edad avanzada, la función renal disminuida es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que la función renal pueda estar afectada, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensor o un tratamiento diurético y al iniciar un tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Antiarrítmico + glucósido de digital: hipertiroidismo e hiperdigoxinemia

La digoxina es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y en el control de la respuesta ventricular en determinadas arritmias supraventriculares.

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico que puede provocar con frecuencia desconocida hipertiroidismo y puede interferir también en la captación de yodo marcado.

La intoxicación digitálica es una reacción adversa medicamentosa conocida y frecuente en el curso de un tratamiento crónico con digoxina por: su estrecho rango terapéutico (niveles séricos entre 0'8 y 2'2 ng/ml), la utilización en pacientes de edad avanzada (comorbilidad asociada) o con función renal alterada (la causa más frecuente de intoxicación crónica es la insuficiencia renal) y por su interacción con otros fármacos que modifican su farmacocinética reduciendo la excreción renal o aumentando su toxicidad. Entre los fármacos que pueden disminuir su excreción renal está la amiodarona. Se debe tener especial cuidado cuando amiodarona se combina con fármacos digitálicos por la posibilidad de alteración del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción aurículoventricular (por acción sinérgica); además puede producirse un aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina por disminución de su aclaramiento.

Antiepiléptico y golpe de calor

El golpe de calor es una reacción adversa grave conocida que se origina a consecuencia de un fracaso agudo de la termorregulación y constituye una urgencia médica extrema porque, a la vez, es de aparición muy rápida (1 a 6 horas) y de evolución fatal (en menos de 24 horas) si no se trata rápidamente.

Se han notificado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos que toman antiepilépticos.

Debe informarse a los pacientes que toman antiepilépticos o a sus cuidadores que tengan cuidado para mantener la hidratación y evitar la exposición a temperaturas excesivamente altas.

Politerapia (antidepresivos y antidiabéticos orales) y síndrome hipertérmico grave con coma

Reacción adversa grave y potencialmente fatal. Los ancianos, los lactantes y los niños, las personas con una afección crónica que requieran medicamentos y las personas dependientes, son los grupos más afectados por fallos en la termorregulación.

Los ancianos son particularmente vulnerables por su deterioro en la capacidad de sentir la sed, por un menor control de la homeostasia y una disminución de su capacidad de termorregulación mediante la transpiración.

Algunos medicamentos deben ser considerados en las personas más susceptibles a sufrir golpe de calor porque pueden interferir en los mecanismos de termorregulación, entre ellos los relacionados con este caso:

- Algunos antidiabéticos orales (biguanidas y sulfamidas hipoglucemiantes) tienen un perfil cinético que puede ser alterado por la deshidratación (bien por modificación de su distribución o de su eliminación)
- Neurolépticos y medicamentos serotoninérgicos (antidepresivos imipramínicos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, triptanos, ciertos opiáceos como dextrometorfano y tramadol). Pueden impedir la pérdida calórica del organismo por una alteración en la termorregulación a nivel central.
- Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina, etc). tienen propiedades anticolinérgicas y pueden alterar la termorregulación periférica limitando la sudoración.

Antifúngicos y antibióticos y fallo multiorgánico

Reacción adversa grave no conocida y con mayor probabilidad de relación causal con la patología subyacente que con el tratamiento farmacológico.

Dos notificaciones de antitrombótico (alteplasa) y hemorragia intracraneal

La hemorragia intracraneal (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, ictus hemorrágico, transformación hemorrágica del ictus, hematoma intracraneal, hemorragia subaracnoidea) representa la reacción adversa más importante y conocida en el tratamiento del ictus isquémico agudo.

El tratamiento fibrinolítico del ictus isquémico agudo debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de las 4,5 horas después de la presentación de los síntomas de ictus y después de la exclusión de hemorragia intracraneal mediante técnicas de imagen apropiadas.

En los pacientes con ictus la probabilidad de un buen desenlace disminuye al aumentar la edad, al aumentar la severidad del ictus y con los niveles de glucosa en sangre altos en el momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad grave y muerte o hemorragias intracraneales destacables aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes de más de 80 años, pacientes con ictus grave (evaluado clínicamente y/o mediante técnicas de imagen apropiadas) y pacientes con niveles basales de glucosa en sangre < 50 mg/dl ó > 400 mg/dl, no deben ser tratados con alteplasa.

PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPÓNTANEA

¿QUIÉN DEBE NOTIFICAR?

Los médicos, farmacéuticos, odontólogos, estomatólogos, personal de enfermería y demás profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas (Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, Art. 7).

¿QUÉ SE DEBE NOTIFICAR?

Se debe dar prioridad a la notificación de sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas de cualquier medicamento y a todas las relacionadas con los medicamentos nuevos identificados por un Pictograma (Δ) que indica que el medicamento contiene un principio activo con menos de 5 años de antigüedad en el mercado (Real Decreto 1344/2007).

Se considera reacción adversa grave aquella que:

- Ocasione la muerte.
- Ponga en peligro la vida del paciente.
- Precise ingreso hospitalario o prolongue la hospitalización.
- Produzca una discapacidad /incapacidad persistente o significativa.
- Ocasione anomalías o defectos congénitos.
- Constituya una enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante.

Se considera reacción adversa inesperada cualquier reacción adversa no descrita en la ficha técnica del producto.

¿CÓMO Y DÓNDE SE DEBE NOTIFICAR?

Las sospechas de reacciones adversas se deben notificar al Centro de Farmacovigilancia de Navarra por cualquiera de los siguientes medios: tarjeta amarilla, correo electrónico, correo interno o correo postal.

Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Departamento de Salud

C/ Amaya, 2A - 3ª planta. 31001 Pamplona

Teléfono: 848422584

Fax: 848421444

Correo: farmacovigilancia@navarra.es

Tarjeta amarilla electrónica: www.cfnavarra.es/bif

No dude en ponerse en contacto con nosotros si tiene alguna duda, alguna sugerencia o desea recibir más información.



**Gobierno
de Navarra**

COMITÉ DE REDACCIÓN

Isabel Ansa Erice

Antonio López Andrés

Ana Isabel Tabar Purroy

Juan Carlos Tres Belzunegui

Ana Viñuales Loriente

Ramón Villanueva Moreno

Juan Ignacio Yangüas Bayona

COORDINACIÓN

Gabriela Elizondo Rivas

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Departamento de Salud

C/ Amaya 2A - 3ª planta

T 848425529

F 848421444

✉ farmacovigilancia@navarra.es

SITIO WEB

<http://www.cfnavarra.es/bif>