

Índice

1. Enfermería y farmacovigilancia
2. Dos años de www.notificaRAM.es
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/Ti poNoti.aspx?com=13>

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.saludmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,
Carmen Ibáñez Ruiz

Enfermería y Farmacovigilancia

Isabel Salcedo de Diego, Pilar Serrano Gallardo, Belén Ruiz Antorán, Cristina Avendaño Solá. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro

INTRODUCCIÓN

El éxito de los programas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) depende de la implicación de los profesionales sanitarios. Sin embargo, la definición de lo que se considera profesional sanitario, de cara a la notificación, difiere de unos países a otros y se ha modificado a lo largo del tiempo. En el Reino Unido, país que destaca entre los más notificadores, la incorporación explícita de los enfermeros no se produce hasta 2002, como medida para dar respuesta a la infranotificación¹. Otro país de alto nivel de notificación como Suecia² permitía originalmente la notificación por parte de enfermeros prescriptores y escolares e incorpora finalmente al resto de enfermeros en 2007³, una vez que la Unión Europea define en sus guías de Farmacovigilancia lo que considera profesionales sanitarios con capacidad para notificar sospechas de RAM: médicos, dentistas, farmacéuticos, enfermeros y forenses.

En España, la Ley General de Sanidad de 1986, recoge ya en su artículo 99 *la obligación de los profesionales sanitarios de comunicar los efectos adversos causados por los medicamentos que puedan poner en peligro la vida o la salud de los pacientes*. Cuatro años después, en 1990, la Ley del Medicamento menciona por primera vez a los enfermeros como profesionales sanitarios que deben colaborar con el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), mención que se ha seguido manteniendo en toda la normativa española en esta materia desde entonces.

En la base de datos del SEFV-H FEDRA[®] (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), tal y como ocurre con otras bases de datos

nacionales que envían sus casos al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, los profesionales sanitarios que comunican sospechas de RAM, son clasificados como médicos, farmacéuticos y "otros profesionales". Los enfermeros no disponen de una categoría propia, aunque se conoce que aportan la gran mayoría de las notificaciones del grupo de "otros profesionales". Es por ello difícil determinar con exactitud en qué momento comienzan a notificar sospechas de RAM de forma autónoma pero, ya a principios de los 90, se pueden observar notificaciones hechas por enfermeros.

Varias son las razones que avalan la incorporación de los profesionales enfermeros en los programas de farmacovigilancia. Los estudios de Grado en Enfermería conllevan una importante carga lectiva tanto en farmacología como en fisiopatología, que hacen posible que el enfermero graduado tenga la competencia suficiente para detectar reacciones adversas a medicamentos. En España, el profesional enfermero generalista tiene la responsabilidad de transcribir, preparar y administrar los medicamentos por las diferentes vías de administración, así como de observar y actuar ante las posibles reacciones adversas derivadas de los mismos, en colaboración con los médicos. Las RAM que con más frecuencia aparecen en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (Vigibase[®]), rash, prurito, urticaria, fiebre, náusea, cefalea, vómito, mareo, diarrea, dolor abdominal, disnea, muerte, dolor e hipotensión, son signos o síntomas frecuentemente detectados o comunicados al personal de Enfermería en primer lugar. Es indudable también el papel que los profesionales de Enfermería ejercen en la detección de los errores

de medicación que provoquen daño al paciente/usuario, considerados RAM en toda la UE tras la última regulación en materia de farmacovigilancia de 2010.

Los estudios realizados en otros países europeos^{1,2} han demostrado que la incorporación de los profesionales de enfermería a los sistemas de notificación de RAM ha supuesto una aportación tanto cuantitativa como cualitativa a los mismos y que, con la debida formación en farmacovigilancia, la calidad de sus notificaciones no es inferior a la de los facultativos.

Las sospechas de RAM comunicadas por distintos profesionales de la salud actúan de forma complementaria, generando en ocasiones señales distintas y siendo todas ellas necesarias en los sistemas de farmacovigilancia. Sin embargo, y a pesar de que el colectivo enfermero en nuestro país es el más numeroso dentro de los sanitarios, es el grupo que menos notificaciones de sospechas de RAM aporta al SEFVH.

Con este artículo se pretende dar a conocer la implicación de los profesionales de Enfermería en las actividades de farmacovigilancia, a partir de los datos del programa de notificación espontánea de RAM a nivel nacional y autonómico (Comunidad de Madrid) y de los datos obtenidos en el estudio NORMA que se está llevando a cabo en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid.

FEDRA®: NOTIFICACIONES ENVIADAS POR OTROS PROFESIONALES

En FEDRA® se han recogido un total de 223.969 casos de sospechas de RAM desde 1982 hasta el 31 de diciembre de 2014. Los profesionales sanitarios han enviado 182.980 notificaciones directamente a los centros autonómicos*.

La categoría *Otros profesionales sanitarios*, mayoritariamente enfermeros, ha contribuido con 8.488 notificaciones (4,6%). La gran mayoría son notificaciones espontáneas del ámbito extrahospitalario (Figura 1). En ese contexto, los profesionales enfermeros tienen una gran implicación en los programas de vacunación de la población y muchas de las RAM espontáneas notificadas son de vacunas. Es

importante también destacar el papel de los profesionales enfermeros hospitalarios en los estudios o programas de farmacovigilancia activa.

DATOS DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

A 31 de diciembre de 2014, este Centro ha recibido un total de 26.351 sospechas de RAM de profesionales sanitarios, así como de ciudadanos desde enero de 2013. A diferencia de FEDRA®, la base de datos del centro madrileño sí codifica, específicamente, las notificaciones enviadas por los profesionales enfermeros.

Cuatrocientos cuarenta y ocho profesionales enfermeros han aportado desde 1993 un total de 1.496 sospechas de RAM; esto

supone el 7,8% de los notificadores y el 5,7% de las notificaciones.

Los datos publicados en las Memorias de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid en los 10 últimos años, muestran cómo el Centro ha recibido directamente de los profesionales sanitarios 19.330 notificaciones, de la cuales el 7% (1.349) proceden del colectivo enfermero (Tabla 1).

En este periodo llama especialmente la atención el pico que se observa en el año 2009 que afecta tanto a notificaciones espontáneas del medio extra e intrahospitalario como a las notificaciones de estudio, todas ellas hospitalarias (Figura 2). Este aumento, tanto de notificadores como de notificaciones, se observa también en médicos y farmacéuticos. Es necesario

FIGURA 1. Notificaciones de sospechas de RAM de *otros profesionales* cargadas en FEDRA® 1982-2014*

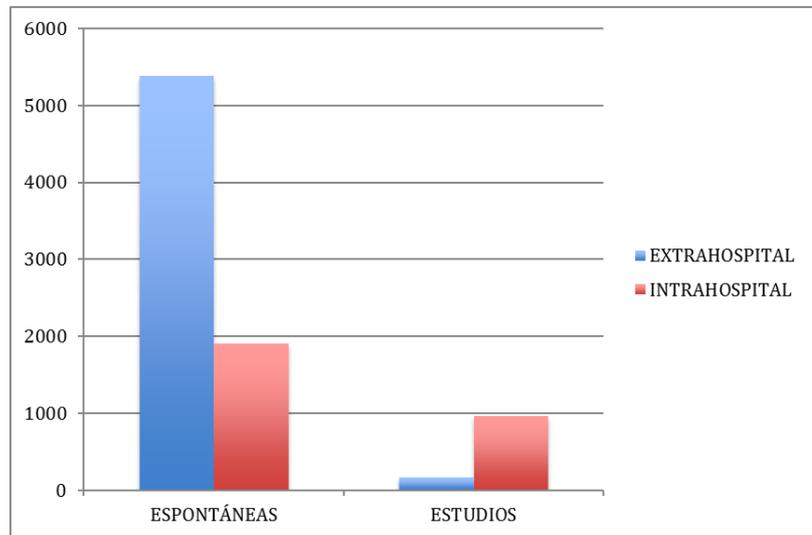
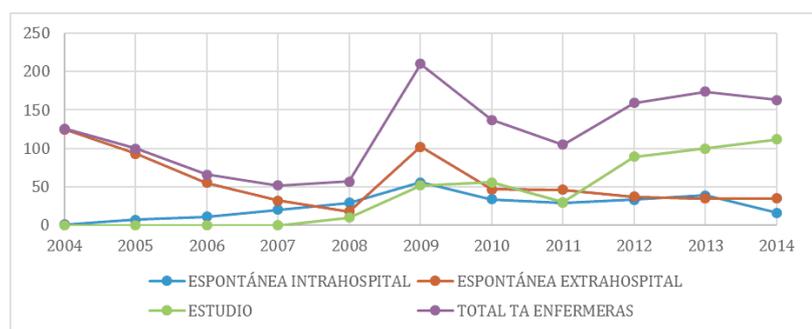


FIGURA 2: Evolución de las notificaciones enviadas por profesionales enfermeros al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid 2004-2014*



* Datos facilitados por el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

señalar también la incorporación de profesionales enfermeros a los estudios o programas de farmacovigilancia activa desarrollados en hospitales madrileños a partir de 2009, entre los que destacan el proyecto Piel en Red o el Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria por CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) del Hospital Clínico San Carlos. En ellos el notificador es un profesional enfermero, que llega a generar más de 50 notificaciones al año. Las notificaciones de estudio aportadas al Sistema por enfermeros han supuesto el 33% del total de las notificaciones enfermeras y el 41% de todas las notificaciones de estudio, incluyendo a todos los profesionales sanitarios

ESTUDIO NORMA: Notificación de Reacciones Medicamentosas Adversas

El fenómeno de la infranotificación de sospechas de RAM por parte de los profesionales enfermeros no ha sido aún suficientemente explorado.

En el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, estamos llevando a cabo un estudio de intervención (Estudio NORMA) sobre los profesionales enfermeros con el fin de aumentar su competencia en la notificación de errores y RAM. En primer lugar se realizó en 2013 un estudio descriptivo para determinar la competencia (actitudes, conocimientos y habilidades) de los profesionales enfermeros hospitalarios en la notificación de errores y reacciones adversas a medicamentos. Para ello, se diseñó⁴ y envió un cuestionario electrónico

autoadministrado, consistente en 32 ítems, al universo de enfermeras asistenciales (N=760) del hospital. La tasa de respuesta fue del 44,6% (339).

El 98% consideró que *"La enfermera es una figura importante en la detección de RAM"*. El 88% respondió que *"Notificar sospechas de RAM es una responsabilidad de los profesionales enfermeros"*. A la pregunta sobre si *"Todas las RAM graves son detectadas antes de la comercialización del medicamento"*, el 54% contestó correctamente pero al preguntar si *"Para notificar una sospecha de RAM, hay que estar seguro de que existe relación causal entre un medicamento y la reacción observada en el paciente"* tan solo el 19% la respondió adecuadamente. El 75% opinó que había que notificar sospechas de *"Todo tipo de RAM de todos los medicamentos"*. El 78% no reconoció la tarjeta amarilla en papel o electrónica al ver una imagen de la misma en el cuestionario y tan solo tres profesionales enfermeros decían haber notificado una sospecha de RAM en el último año. La razón más frecuente para la no notificación fue *"Nunca he sospechado una RAM que debiera ser notificada"*⁵.

Los profesionales enfermeros tienen una escasa implicación a día de hoy en la notificación de sospechas de RAM, a pesar de que el SEFV-H ha contado con este colectivo desde su creación. La infranotificación podría explicarse, al menos parcialmente, por el desconocimiento de los enfermeros en materia de farmacovigilancia. Sin embargo, cuando los enfermeros son adecuadamente formados y considerados, como ocurre en los programas de farmacovigilancia activa, su aportación es

Bibliografía

- 1.- Morrison-Griffiths S et al. Reporting of adverse drug reactions by nurses. *The Lancet*. 2003; 361: 1347-8.
- 2.- Bäckström M et al. Adverse drug reaction reporting by nurses in Sweden. *European journal of clinical pharmacology*. 2007 Jun; 63(6): 613-8.
- 3.- Ekman E et al. Awareness among nurses about reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Drug Healthc Patient Saf*. 2012; 61-6.
- 4.- Salcedo de Diego I et al. Validación de aspecto y contenido de un cuestionario sobre la competencia de los profesionales enfermeros en la notificación de errores y reacciones adversas a medicamentos [abstract]. *Gaceta sanitaria*. 2012; 26 (Esp. Congreso 3): 114.
- 5.- Salcedo de Diego I et al. Attitudes, knowledge and skills of hospital Registered Nurses to report adverse drug reactions and medication errors [abstract]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2014; 115 (Suppl. 3): 20-47.

cuantitativa y cualitativamente destacable, convirtiéndose en una figura muy eficiente para el Sistema.

Se requieren nuevas estrategias de formación para desarrollar el potencial de este colectivo sanitario en la detección y comunicación de los problemas de seguridad de los medicamentos, así como fomentar la participación y responsabilidad de los profesionales enfermeros en las estructuras y programas de seguridad de medicamentos de las instituciones.

TABLA 1: Notificaciones de profesionales sanitarios al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid 2004-2014*

| Notificaciones de enfermeros N (% del total de profesionales) | 1.349 (7,0) | Total notificaciones directas al Centro (excluidas las enviadas por los laboratorios) | 19.330 |
|--|-------------|---|---------------|
| Espontáneas N (% del total de enfermeras) | 900 (66,7) | Espontáneas N (% del total de notificaciones directas) | 18.236 (94,3) |
| Intrahospitalarias N (% de las enfermeras espontáneas) | 275 (30,6) | Estudio/farmacovigilancia activa N (% del total de notificaciones directas) | 1.093 (5,7) |
| Extrahospitalarias N (% de las enfermeras espontáneas) | 625 (69,4) | Notificaciones en www.notificaram.es (incluye ciudadanos) | 3.110 |
| De estudio N (% del total de enfermeras) | 449 (33,3) | Notificaciones enfermeras en www.notificaram.es N (% del total de notificaram) | 279 (9,0) |
| Intrahospitalarias N (% de las enfermeras estudio) | 449 (100) | | |
| Extrahospitalarias N (% de las enfermeras estudio) | 0 (0) | | |

Dos años de www.notificaRAM.es

El 15 de enero de 2013 se recibió la primera notificación en Madrid por esta nueva vía de notificación, que fue la de **un ciudadano**. En los dos primeros años de funcionamiento se han recibido 3.141 notificaciones a través de notificaRAM, 82 (2,6%) procedentes de ciudadanos, 2.177 de médicos (69,3%), 602 de farmacéuticos (19,2%) y de "otros profesionales sanitarios" 280 (8,9%). Sólo una notificación de ciudadano se duplicó con una de profesional sanitario, complementándose la información del caso. El 66% de las sospechas de RAM de profesionales sanitarios se notifican por esta vía.

En Madrid 3 de cada 4 casos se han enviado desde el **ámbito hospitalario**. Esto es debido a que esta vía de notificación es la utilizada por los profesionales sanitarios del Servicio Madrileño de Salud de atención especializada. Tan sólo 30 notificaciones procedían de centros asistenciales o de profesionales con ejercicio privado.

La notificación desde notificaRAM se realiza directamente frente a la base Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA), por tanto acorta el tiempo de validación y de transmisión desde la base española a las internacionales de la OMS y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Aunque el número de notificaciones desde los hospitales es notable, son de destacar las 740 notificaciones recibidas desde el ámbito extrahospitalario, en las que además la proporción de notificaciones de médicos 557 (75%) es mayor que en el ámbito intrahospitalario.

Desde el Centro de Farmacovigilancia de Madrid agradecemos de forma especial estas notificaciones enviadas desde atención primaria, porque conocemos que implican mayor esfuerzo y tiempo que notificar utilizando el gestor de RAM de AP-Madrid y sabemos que los profesionales lo realizan para incrementar la **eficiencia de este Programa de Vigilancia**.

De las notificaciones recibidas, cualquiera que haya sido el tipo de notificador, 2.554 (81,3%) eran graves y por tanto debían ser validadas en FEDRA en no más de 10 días y transmitidas a la EMA en

no más de 15 días.

Que la información esté ya recogida y en la base FEDRA e incluso en muchos casos codificada adecuadamente por el notificador, acelera de forma importante el proceso de validación, evaluación y de transmisión de la información.

NotificaRAM permite el **registro de los notificadores**, lo que disminuye el tiempo dedicado a la notificación. Esto es especialmente útil para los Servicios que centralizan la notificación de sospechas de RAM y para los profesionales sanitarios que colaboran en estudios o programas de farmacovigilancia activa. Se han registrado 295 notificadores en Madrid, es aproximadamente el 21% de los profesionales registra-

dos en toda España.

NotificaRAM permite también notificar **errores de medicación (EM)** que han tenido como consecuencia un daño en el paciente. En el caso de Madrid esta forma de notificar RAM como resultado de EM es preferentemente utilizada por ciudadanos y profesionales de ejercicio privado, ya que los profesionales del Servicio Madrileño de Salud y los de las Farmacias Centinela tienen una vía específica para notificarlos.

Si se marca EM se eliminan los datos que identifican al paciente y al notificador, por lo que no se puede realizar seguimiento de estos casos ni conocer su procedencia. En estos dos años hemos recibido 32 casos de EM a través de notificaRAM.

FIGURA 1. Notificaciones de sospechas de RAM recibidas por notificaRAM en la Comunidad de Madrid según ámbito y tipo de detección de la RAM

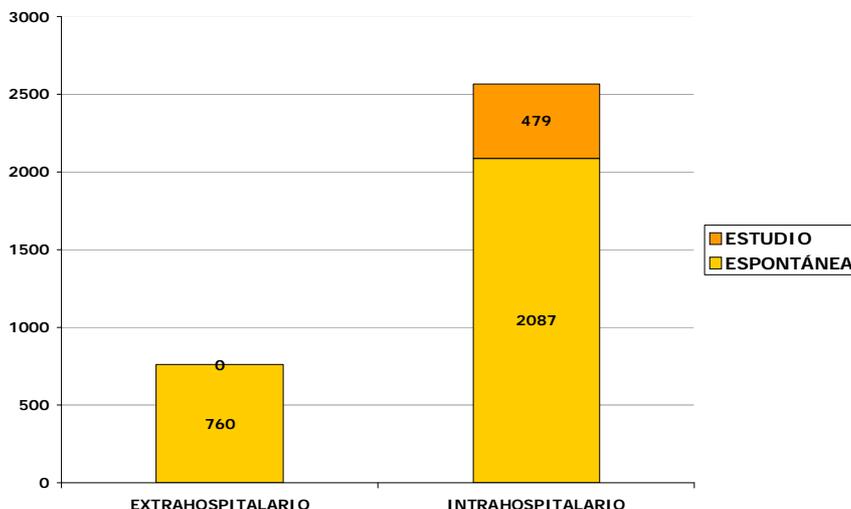
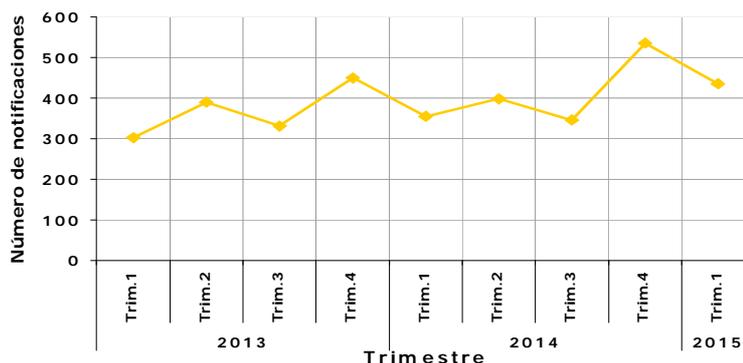


FIGURA 1. Notificaciones de sospechas de RAM recibidas por notificaRAM en la Comunidad de Madrid



Noticias sobre seguridad de medicamentos

FINGOLIMOD (GILENYA®): PRIMER CASO NOTIFICADO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTI- FOCAL PROGRESIVA (LMP)

Se ha informado del primer caso notificado de LMP en un paciente con **esclerosis múltiple en tratamiento con fingolimod**, que **no había sido tratado previamente con natalizumab ni con otros inmunosupresores**. La sospecha se estableció tras la realización de una RMN cerebral de rutina y el diagnóstico se confirmó con la detección, mediante PCR cuantitativa, de ADN del virus JC en el líquido cefalorraquídeo. El tratamiento fue suspendido inmediatamente y, hasta la fecha, el paciente no ha experimentado ningún signo ni síntoma clínico relacionado con la LMP.

Se recomienda **vigilar el posible desarrollo de LMP en pacientes tratados con fingolimod**. En caso de aparición de la enfermedad, se debe suspender el tratamiento de forma permanente.

RIESGO DE BRADICARDIA SEVERA Y BLOQUEO CARDIACO ASOCIADO A ADMINISTRACIÓN DE ▼HARVONI®, Y DE LA COMBINACIÓN DE ▼SOVALDI® MÁS ▼DAKLINZA®, CON AMIODARONA

Se han notificado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni® (sofosbuvir y ledipasvir), y con la combinación de Sovaldi® (sofosbuvir) y Daklinza® (daclatasvir), en pacientes en tratamiento previo con amiodarona.

La AEMPS recomienda:

- Realizar **seguimiento** de los pacientes tratados con **amiodarona** a los que se instaure tratamiento con **sofosbuvir más ledipasvir o daclatasvir**, y de los que se haya suspendido amiodarona recientemente, dada su prolongada vida media.
- En pacientes **en tratamiento** con dichos medicamentos para la **hepatitis C** sólo administrar **amiodarona** si otros antiarrítmicos están **contraindicados** o **no han sido tolerados**.
- Si su administración es inevitable, los pacientes deben ser estrecha-

mente **monitorizados**, especialmente durante la **primera semana** de tratamiento. Los pacientes con alto riesgo de bradicardia deben ser monitorizados en un entorno clínico apropiado, durante las 48 horas siguientes a la instauración de amiodarona.

- **Informar a los pacientes** del riesgo de bradicardia, y advertirles de que deben consultar en caso de síntomas sugestivos.

POMALIDOMIDA (▼IMNOVID®): RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA GRAVE, INSUFICIENCIA CARDIACA Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

La pomalidomida es un inmunomodulador indicado, en combinación con dexametasona, en adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado progresión en el último tratamiento.

En la revisión periódica de sus datos de seguridad, se ha identificado que puede provocar toxicidad hepática grave, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) e insuficiencia cardiaca. Por ello, la AEMPS **recomienda**:

- Monitorizar periódicamente la **función hepática** de los pacientes los **primeros 6 meses** de tratamiento y posteriormente, si está clínicamente indicado.
- Si es necesario iniciar el tratamiento en pacientes con **enfermedad cardiaca** preexistente o factores de riesgo, **vigilar** la evolución del paciente y la posible aparición de insuficiencia cardíaca, especialmente durante los **primeros 6 meses**.
- Descartar **EPI** en caso de inicio repentino o empeoramiento idiopático de los **síntomas pulmonares** y **suspender el tratamiento** hasta el diagnóstico definitivo. Habitualmente, la EPI desaparece tras la suspensión definitiva de pomalidomida y la administración de corticoides.

TRABECTEDINA Y RIESGO DE FUGA CAPILAR

El **síndrome de fuga capilar** (SFC) es un trastorno muy poco frecuente

caracterizado por episodios de extravasación plasmática y colapso vascular (hipotensión), acompañado de hemoconcentración e hipoalbuminemia, que varían en gravedad y frecuencia y pueden ser mortales.

El PRAC ha revisado la información de notificación espontánea, ensayos clínicos y publicaciones sobre la aparición de SFC en pacientes tratados con el antineoplásico trabectedina (Yondelis®). Se ha concluido que existe una **posible relación de causalidad entre la aparición de SFC y la administración de trabectedina**, por lo que se modificará la ficha técnica.

RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO O DEXIBUPROFENO: RECOMENDACIONES DE USO

Tras la revisión europea del riesgo cardiovascular de ibuprofeno y dexibuprofeno, continuación de las realizadas anteriormente sobre AINE tradicionales, la AEMPS **recomienda** a los **profesionales sanitarios**:

- En caso de **patología cardiovascular grave** como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de la NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular **se evitará** la administración de:
 - **Ibuprofeno a dosis altas** (2.400 mg diarios o superiores)
 - **Dexibuprofeno a dosis altas** (1.200 mg diarios o superiores)
 pues se asocian con un mayor riesgo de trombosis arterial.
- **Antes de iniciar tratamiento** a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, principalmente si se requieren dosis altas, se deberán **considerar los factores de riesgo cardiovascular**.
- Al igual que con todos los AINE, se debe utilizar la **dosis más baja posible durante el menor tiempo posible**. En caso de utilizar dexibuprofeno, se recuerda que la dosis equivale a la mitad de la dosis de ibuprofeno.

La AEMPS también ha realizado recomendaciones destinadas a los **usuarios** de estos medicamentos.

CODEÍNA: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO COMO ANTITUSÍGENO EN PEDIATRÍA

La codeína está autorizada para el tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada y de los tos improductiva. Se metaboliza a morfina por el enzima CYP2D6 del citocromo P450, por lo que las personas genéticamente metabolizadoras ultrarrápidas tienen más riesgo de intoxicación por morfina.

Tras la revisión en 2013 de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos para el dolor, se inició una nueva **evaluación** sobre la **utilización de codeína para el tratamiento de la tos** asociada a procesos catarrales en población pediátrica, pues los riesgos podían ser similares. En base a esta revisión, la AEMPS **recomienda no utilizar codeína**:

- En **menores de 12 años** de edad, en pacientes **metabolizadores ultrarrápidos** del CYP2D6 ni en **mujeres durante la lactancia**.
- En pacientes **de 12 a 18 años** de edad con **compromiso de la función respiratoria**.

ARIPIPRAZOL: AGRESIÓN Y COMPORTAMIENTO AGRESIVO E HIPERPROLACTINEMIA

El aripiprazol es un antipsicótico empleado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños de más de 15 años y para tratar episodios maníacos en pacientes mayores de 13 años con trastorno bipolar.

Durante el periodo postcomercialización se han **notificado casos de comportamiento agresivo** relacionados con su uso y en la bibliografía científica se ha descrito un posible mecanismo biológico para esta asociación (activación dopaminérgica en ciertas áreas cerebrales).

- Tras la revisión de la información disponible se ha decidido **incluir agresión como reacción adversa** en la información del producto.

Por otra parte, la EMA generó una señal de seguridad a raíz de la **notificación** de varios **casos de hiperprolactinemia** asociados a la administración de aripiprazol, que ha sido evaluada por el PRAC.

- Tras revisar los casos procedentes de notificación espontánea, los datos de ensayos clínicos y la

literatura científica, se ha acordado **incluir el riesgo de hiperprolactinemia** en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos con aripiprazol.

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN BIFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DE MANDÍBULA

Tras la revisión periódica de los datos de farmacovigilancia de Aclasta® (ácido zoledrónico), se van a introducir nuevas **medidas para minimizar el riesgo** ya conocido de osteonecrosis de mandíbula (ONM):

- Actualización de la información del producto
- **Tarjeta recordatorio para el paciente** con información y recomendaciones sobre la necesidad de informar a su médico sobre cualquier problema dental antes de iniciar el tratamiento, de mantener una buena higiene dental, de acudir a su médico y a su dentista ante cualquier molestia, y de informar a este último sobre el tratamiento con Aclasta.

Estas medidas se adoptarán en futuras revisiones **para otros bifosfonatos intravenosos** utilizados en el tratamiento de la osteoporosis o en la prevención de complicaciones óseas asociadas a tumores, así como **para denosumab**.

HIDROXIZINA (ATARAX®): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO PARA MINIMIZAR SU RIESGO ARRITMOGÉNICO

La hidroxizina está indicada en España para el tratamiento sintomático de la ansiedad, el prurito y la urticaria, así como premedicación anestésica.

El PRAC, con el asesoramiento del Comité Pediátrico y del Grupo de Expertos en Geriátrica de la EMA ha evaluado los datos referentes al riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y de arritmia cardíaca (torsade de pointes) asociados su uso.

En base a esta revisión realizada, la AEMPS **recomienda**:

- El uso de hidroxizina está **contraindicado** en pacientes con **prolongación del intervalo QT** congénito o adquirido, o con **factores de riesgo** predisponentes para la prolongación del mismo.
- **No se recomienda** utilizarla en pacientes de **edad avanzada**.

- Se deberá administrar la **menor dosis** que resulte eficaz y durante el **menor tiempo** posible. Las **dosis máximas** diarias no deben superar 100 mg/día en adultos y 2 mg/kg/día en niños de hasta 40 kg de peso.
- Se tendrá especial **precaución** cuando se administre junto a otros **medicamentos** con capacidad para producir **hipokalemia y/o bradicardia**.
- Se debe indicar a los **pacientes** que se pongan en **contacto** con su médico si durante el tratamiento con hidroxizina presentan síntomas como **síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea**.

AMBROXOL Y BROMHEXINA: RIESGO DE ALERGIA Y REACCIONES CUTÁNEAS

Estos agentes mucolíticos están indicados en adultos y niños a partir de 2 años, para reducir la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión en procesos catarrales y gripales.

Tras la **notificación** de reacciones alérgicas y cutáneas graves asociadas a la administración de Ambroxol, incluyendo **eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrosis tóxica epidérmica y exantema pustuloso agudo generalizado**, se ha revisado en Europa su perfil de seguridad. Puesto que Ambroxol es un metabolito de bromhexina, el riesgo de reacciones anafilácticas y cutáneas graves es aplicable a ambos.

Se van a **actualizar** las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con estos principios activos para **incluir el riesgo de reacciones cutáneas graves**, aunque éste es bajo y la recomendación de **interrumpir el tratamiento** inmediatamente si aparecen síntomas de hipersensibilidad o reacciones cutáneas.

AMIODARONA: SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

El riesgo de SIADH asociado al uso de amiodarona estaba **descrito** en la información del producto para la **formulación oral** pero no para la intravenosa.

Tras revisar los casos procedentes de notificación espontánea y la literatura científica el PRAC concluyó que existe suficiente evidencia que apoya la relación causal entre

amiodarona y SIADH **independientemente de cuál sea la formulación administrada**, por lo que se actualizarán las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con amiodarona de administración intravenosa.

HEXAFLUORURO DE AZUFRE (SONOVUE®): REVISIÓN DE SUS CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

SonoVue está autorizado para mejorar la imagen por ultrasonidos de la ecogenicidad de la sangre, en concreto la proporción señal-ruido.

Se han **notificado** casos de **arritmias graves**, algunas con desenlace mortal, en pacientes con inestabilidad cardiovascular durante la realización de una ecocardiografía de esfuerzo en la que se empleó SonoVue en combinación con dobutamina. En base a ello **se recomienda**:

- **No emplear SonoVue en combinación con dobutamina**, en pacientes con alguna dolencia que indique **inestabilidad cardiovascular** (p. ej., síndrome coronario agudo reciente o isquemia clínicamente inestable).
- Extremar la **precaución** cuando se administre SonoVue a pacientes con **inestabilidad cardiovascular**, y únicamente tras una evaluación minuciosa de la relación riesgo-beneficio.
- Durante la administración de SonoVue, y después de la misma, se deben **vigilar** estrechamente las **constantes vitales**, ya que las reacciones anafilactoides o vasodilatadoras podrían desembocar en trastornos potencialmente mortales.

ATORVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, PITAVASTATINA, PRAVASTATINA Y SIMVASTATINA: MIOPATÍA NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA (MNIM)

Sólo en la ficha técnica de rosuvastatina y de algunas presentaciones

de atorvastatina se recogía que han sido notificados en raras ocasiones casos de MNIM durante o después del tratamiento con estatinas.

La **miopatía necrotizante inmunomediada** se caracteriza por la aparición de debilidad muscular proximal y niveles elevados de CPK que persisten pese a suspender el tratamiento con estatinas.

El PRAC ha concluido que se debe **incluir el riesgo de desarrollar MNIM** en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina o lovastatina.

GADODIAMIDA, ÁCIDO GADOPENTÉTICO Y GADOVERSETAMIDA: FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA EN PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es un **riesgo conocido** con el uso de estos agentes de diagnóstico, y sus fichas técnicas incluían este riesgo en pacientes con insuficiencia renal, con trasplante hepático, en neonatos y en lactantes

Tras considerar las pruebas disponibles, el PRAC ha concluido que debe **contraindicarse** el uso de gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida en pacientes con **insuficiencia renal severa** (FRG <30 ml /min /1,73 m²) o **lesión renal aguda**.

LITIO Y TUMORES RENALES SÓLIDOS

El litio está indicado para la profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares y para el tratamiento de la depresión mayor recurrente.

Se ha iniciado una revisión de todos los casos de tumores renales notificados con litio, de la literatura y de los datos preclínicos. Además el litio podría producir cambios estructurales a nivel renal.

Con la información disponible el PRAC ha concluido que existe evidencia científica suficiente de que

el **litio a largo plazo** puede inducir la aparición de **microquistes, oncocitomas y carcinomas del túbulo colector** en pacientes con insuficiencia renal severa. Se va a modificar la información sobre el producto en este sentido.

PAROXETINA Y AGRESIVIDAD

La posible asociación entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y agresividad no es una señal de seguridad nueva, figurando en sus fichas técnicas y prospectos advertencias a este respecto en niños y adolescentes menores de 18 años.

Tras revisar los casos notificados, la literatura científica, los datos de ensayos clínicos, el posible mecanismo de acción y las decisiones tomadas en fármacos de la misma clase, el PRAC ha decidido **incluir agresividad** como **reacción adversa** en la información de los medicamentos con **paroxetina**.

VALPROATO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS: TOXICIDAD MITOCONDRIAL

Las enfermedades mitocondriales se deben a la modificación genética, estructural o bioquímica de las mitocondrias. Sus síntomas pueden incluir, entre otros, fallo del control motor, debilidad muscular y dolor, problemas gastrointestinales, retraso en el desarrollo, enfermedad cardíaca, hepática o respiratoria, diabetes mellitus y convulsiones. Los tratamientos antiepilépticos susceptibles de producir toxicidad mitocondrial pueden empeorar los síntomas de enfermedad mitocondrial preexistente.

Tras una evaluación en profundidad el PRAC ha concluido que existe evidencia suficiente para respaldar una **asociación causal entre el uso de valproato y el empeoramiento de enfermedades mitocondriales** subyacentes, incluido el riesgo de **hepatotoxicidad**, que se produce sobre todo en pacientes que padecen mutaciones de la polimerasa gamma.

Las notas informativas completas están disponibles en:

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>

http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm

Puede suscribirse a la información de seguridad en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos de especial seguimiento, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**
- **Para todos los medicamentos**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Sub Gral de Evaluación y Control
D Gral de Ordenación e Inspección
C/ Espronceda, 24 – 4ª Planta – 28003 MADRID – Tfno. 91 370 2809/17 – Fax 91 335 2560
Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>
Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Suscripción gratuita en:
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en:
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.

www.madrid.org/publicamadrid

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.