

Índice

1. Cuadros neuropsiquiátricos con aciclovir y valaciclovir
2. Edema agudo de pulmón no cardiogénico en el postoperatorio
3. Medicamentos que contienen etanol y síntomas de intoxicación etílica
4. ¿Farmacovigilancia en las redes sociales?
5. Noticias sobre seguridad de medicamentos

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

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.

Comité de Redacción:

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

Cuadros neuropsiquiátricos con aciclovir y valaciclovir

1

Recientemente nuestro Centro ha recibido dos casos de neurotoxicidad por aciclovir y dos por valaciclovir, recogidos en dos artículos publicados en la revista *Nefrología*^{1,2}, en pacientes sometidos a hemodiálisis. En dos pacientes la dosis se había ajustado según la función renal, en el tercer caso el paciente, por error, tomó más dosis de la prescrita y el cuarto paciente recibió una dosis que no se correspondía con su función renal. Todos evolucionaron favorablemente en pocos días al retirar el medicamento o al disminuir la dosis.

Los autores de ambos artículos recuerdan que estos cuadros están descritos en las fichas técnicas de ambos medicamentos y que son reacciones adversas que se han referenciado repetidamente en esa revista y en otras revistas biomédicas.

Los pacientes de estos artículos presentaron reacciones psicóticas, disartria, alucinaciones, alteración del nivel de conciencia, ataxia, afasia y descoordinación motora. Pero las manifestaciones que se han descrito incluyen también cuadros de agitación, encefalopatía y coma.

En el último artículo se dice que los niveles de aciclovir no son un buen predictor de la aparición de las reacciones neuropsiquiátricas. Efectivamente, en un estudio³ realizado a partir de las muestras enviadas para medir niveles de aciclovir, se compararon las muestras procedentes de pacientes que habían presentado manifestaciones neuropsiquiátricas con muestras de pacientes que no tenían ese tipo de alteraciones. El mejor predictor de la aparición de neurotoxicidad fue la concentración del metabolito 9-carboximethoximetilguanina del

aciclovir, con una sensibilidad del 91%, una especificidad del 93% y un valor de corte de 10,8 micromol/L. La dosis de aciclovir, su concentración, la concentración de creatinina y el aclaramiento de creatinina también eran predictores de la neurotoxicidad pero más débiles.

En la literatura también están descritos cuadros de neurotoxicidad en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal secundaria a aciclovir.

En la base de Farmacovigilancia Española de Reacciones Adversas FEDRA, en el 30% de las notificaciones espontáneas en las que figura como medicamento sospechoso aciclovir o valaciclovir se recogen alteraciones del sistema nervioso o alteraciones psiquiátricas, siendo los cuadros de confusión y desorientación los más frecuentemente notificados, seguidos de las cefaleas, de las alucinaciones, las alteraciones del nivel de conciencia y las encefalopatías.

El aciclovir se elimina inalterado principalmente por la orina, por secreción tubular renal.

- Las dosis de aciclovir y de valaciclovir se deben ajustar en función del aclaramiento de creatinina, siguiendo las instrucciones de las fichas técnicas.
- En pacientes ancianos, en pacientes con disfunción renal y en los que reciben dosis altas, la ingesta de líquidos debe ser vigilada y suficiente para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad ya que se ha descrito la precipitación de cristales de aciclovir en los túbulos renales.
- La función renal debe ser monitorizada si se administra con medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos, compuestos organoplatinados, medios de contraste

yodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina y tacrolimus.

Es importante seguir notificando al Centro cualquier sospecha de reacción adversa grave con estos medicamentos, aportando la información de la función renal y de los medicamentos utilizados concomitantemente, para poder seguir evaluando la seguridad de estos medicamentos en las condiciones de uso de la práctica clínica habitual.

Bibliografía

1. Ruiz-Roso G, Gomis A, Fernández-Lucas M, Díaz-Domínguez M, José L. Teruel-Briones JL, Quereda C. Neurotoxicidad por aciclovir-valaciclovir en enfermos con insuficiencia renal. *Nefrología* 2012;32(1):114-115.
2. Quiñones Ortiz L, Suárez Laurés A, Pobes Martínez A, de la Torre M, Torres Lacalle A, Forascepi Roza R. Alerta ante medicación inesperada en hemodiálisis. *Nefrología* 2011;31:611-2.
3. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson JO, Säwe J, Ståhle L. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1135-41.

2

Edema agudo de pulmón no cardiogénico en el postoperatorio

En el Centro se ha recibido una notificación que se refiere a un paciente varón, en la 7ª década de la vida, con factores de riesgo cardiovascular y fumador, sometido a un bypass. A los pocos minutos de administrarse sugammadex para revertir el bloqueo neuromuscular comenzó a toser, presentó una disminución de la saturación, distress respiratorio y expectoración asalmonada. Se diagnosticó edema agudo de pulmón y fue tratado con ventilación mecánica no invasiva y diuréticos, recuperándose en menos de 20 horas, con una radiografía de tórax realizada a las 24 horas que no mostraba alteraciones.

El edema agudo de pulmón puede ser cardiogénico y no cardiogénico. En ausencia de una función ventricular izquierda alterada, dato que no se proporciona en este paciente, se plantea el juicio clínico de un edema agudo pulmonar no cardiogénico en un postoperatorio. En ese contexto las posibles causas alternativas serían:

- Un edema agudo de pulmón postobstructivo, que fue descrito hace más de treinta años¹ inicialmente sobre todo en niños. Comienza habitualmente con esfuerzos inspiratorios, con obstrucción de la vía aérea alta al despertar de la anestesia general, comúnmente vinculada a laringospasmo o a mordedura del tubo endotraqueal, sumado a importantes esfuerzos ventilatorios, aparece el típico edema agudo de pulmón, con un cuadro clínico muy florido, siendo característica la evolución hacia la mejoría de forma rápida. Según algunos autores, su aparente incidencia aumentada podría vincularse al despertar "explosivo"

en algunos casos². En el caso que se comenta se recogía expresamente que no había presentado broncoespasmo.

- Un edema agudo de pulmón por sobrecarga circulatoria, con una incidencia estimada de entre 3 a 7% según los estudios. En un estudio antes-después, la incidencia disminuyó aplicando una monitorización estrecha en el postoperatorio de la presión venosa central y un algoritmo de decisión que implicaba a los médicos y al personal de enfermería, considerando que el valor de +5 cm H₂O de presión fue efectivo, en pacientes con cirugía mayor abdominal oncológica³. En el caso que se nos notificó no constaba esta información.
- Edema Agudo de pulmón por medicamentos: Son numerosos los medicamentos con los que se ha descrito este cuadro, en dosis terapéuticas y en dosis supratrapéuticas, y los opiáceos, incluida la naloxona, son los más referenciados⁴. No constaba la medicación administrada en el pre e intraoperatorio.
- Otras causas: La aspiración del contenido ácido del estómago sería la más probable dentro de estas otras posibles causas alternativas⁵.

El notificador comunicó el caso al laboratorio titular de autorización de comercialización de Bridion® (sugammadex) y éste al Sistema Español de Farmacovigilancia, porque había una secuencia temporal razonable, aunque esta reacción adversa no aparece recogida en la ficha técnica de este medicamento (ficha técnica de Bridion).

El sugammadex es un azúcar, una ciclodextrina (degradación del almidón) modificada que forma complejos 1:1 con el rocuronio y el vecuronio, disminuyendo la concentración libre de estos medicamentos y acelerando la reversión del bloqueo neuromuscular. Fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos en julio de 2008 para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio. No revierte el bloqueo neuromuscular de succinilcolina o de los benzilisoquinólicos y no estimula el sistema nervioso colinérgico, por lo que no es necesario administrar medicamentos antimuscarínicos. Las reacciones adversas de hipersensibilidad están recogidas en la ficha técnica tanto en precauciones como en el apartado 4.8 de reacciones adversas, ya que se detectaron y cuantificaron durante los ensayos clínicos y la información está revisada en 2010 según se han ido notificando casos, habiéndose notificado desde reacciones cutáneas aisladas a reacciones sistémicas graves (esto es, anafilaxia y shock anafiláctico).

Además, durante un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, se notificaron dos casos de broncoespasmo como reacción adversa posiblemente relacionada con el sugammadex y no se puede descartar completamente la existencia de una relación causal, por lo que en la ficha técnica se recoge que se debe estar atento a la posible aparición de broncoespasmo.

En Madrid hemos recibido 10