

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

notificaciones de sospechas de RAM con este medicamento nuevo, son el 45% de todas las notificaciones espontáneas españolas. Todas las ha enviado el laboratorio titular de la autorización de su comercialización, casi la mitad son del órgano respiratorio, predominando los cuadros obstructivos, en concreto el broncoespasmo, aunque también hay casos notificados de laringoespasmo, en niños. El edema agudo de pulmón fue el primer caso notificado en Madrid y el segundo en España. En el otro caso de

edema agudo notificado en nuestro país tampoco se recoge una obstrucción asociada.

Parece que está funcionando bien la vigilancia de este nuevo medicamento en la Comunidad de Madrid, por lo que animamos a los compañeros de anestesia y al personal de enfermería de las unidades de reanimación que sigan comunicando cualquier sospecha de reacción adversa con medicamentos nuevos y por supuesto las graves con cualquier otro medicamento.

Bibliografía

1. Lorch DG, Sahn SA. Post-extubation pulmonary edema following anesthesia induced by upper airway obstruction. Are certain patients at increased risk? *Chest* 1986;90:802-805
2. Barreiro G. Edema agudo de pulmón postobstructivo en anestesia. *Anest Analg Reanim* 2001;17 (2).
3. Veerle Boecxstaens, Anne-Marie Deleyn, Marguerite Stas, Ivo De Wever. Prevention of Postoperative Pulmonary Edema on the Ward by Application of a Central Venous Pressure Rule. *The Open Surgery Journal* 2009;3:1-8
4. Reed CR, Glauser FL. Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1991; 100:1120-24
5. Guérin C, Richard JC. What is and how to manage the Acute Respiratory Distress Syndrome? *The Open Nuclear Medicine Journal* 2010; 2:72-78

Medicamentos que contienen etanol y síntomas de intoxicación etílica

3

En el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid recibimos habitualmente notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión de quimioterápicos. Este tipo de reacciones son frecuentes y pueden ser producidas prácticamente por todos los medicamentos de administración intravenosa que se utilizan en tratamientos oncológicos.

En los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE) se distingue entre reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas y reacciones inducidas por la liberación de citoquinas¹. Sin embargo, en la práctica, el mecanismo subyacente es difícil de distinguir pues muchas de las manifestaciones clínicas son comunes^{2,3}.

Recientemente hemos recibido la notificación de una reacción de infusión con una nueva forma farmacéutica de un quimioterápico en *concentrado para solución para perfusión*, en la que el notificador destaca que la paciente comentó que tenía sensación de sabor a alcohol y que consideraban la reacción relacionada con una intoxicación etílica asociada al

excipiente de la nueva presentación, que contiene etanol.

A raíz de esta notificación hemos revisado las presentaciones de quimioterápicos con presentaciones en *concentrado para solución para perfusión* que figuran autorizadas en la aplicación del Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y su contenido en etanol⁴. De los 23 principios activos del grupo L01 (Agentes antineoplásicos) que tienen presentaciones en concentrado para solución para perfusión, en 17 marcas comerciales de 5 principios activos figura el etanol como excipiente. En la tabla 1 se recogen estas presentaciones, con la concentración de principio activo y de etanol que figuran en la ficha técnica. Para poder estimar de cuánto etanol se trataría, hemos calculado las cantidades de etanol que recibirían los pacientes para una dosis considerada habitual que también figura en la tabla.

Como puede apreciarse las cantidades de etanol que reciben los pacientes, en un periodo de tiempo corto y por vía intravenosa, son variables,

teniendo en cuenta las dosis utilizadas y las concentraciones de principio activo y etanol. Pero en algunos casos son dosis elevadas, como en las presentaciones disponibles de paclitaxel y muy especialmente de gemcitabina.

En los casos en que los pacientes presentan durante o inmediatamente después de la infusión síntomas como mareo, disartria o inestabilidad, se debería investigar qué presentación han recibido, qué cantidad de etanol supone y plantearse si la cantidad de etanol recibida podría justificar el cuadro clínico. En algunos de los casos recibidos figura que no habían tenido problemas con presentaciones en polvo, que no contienen etanol, o que al volver a la presentación en polvo no tuvieron problemas en ciclos posteriores.

De las 22 notificaciones cargadas en 2012 en la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA con gemcitabina como sospechoso, en 13 consta que habían recibido una presentación en concentrado y en 9 no figura presentación, sino únicamente principio activo.