



## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

BOLETÍN INFORMATIVO

DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Volumen 19 / Nº 3 / octubre 2012

### Índice

1. Nuevos anticoagulantes orales
2. Hiperpotasemia por medicamentos en Madrid
3. Seguridad de las preparaciones orales para limpieza de colon
4. Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Nuevos anticoagulantes orales

# 1

Aleksandra Tabakov, Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Gómez Ulla. Amparo Gil López-Oliva. Centro de Farmacovigilancia. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid

En los últimos años se han comercializado nuevos fármacos anticoagulantes activos por vía oral: un inhibidor directo de la trombina, dabigatran ( $\Delta$ Pradaxa) y dos inhibidores directos del factor X activado, rivaroxaban ( $\Delta$ Xarelto) y apixaban ( $\Delta$ Eliquis).

En España los tres tienen autorizado el uso para la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Recientemente se ha aprobado el uso de dabigatran, rivaroxaban y acaba de aprobarse para apixaban<sup>1</sup>, en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular. El rivaroxaban también está autorizado para el tratamiento de la tromboembolia venosa profunda (TVP) y para la prevención de la TVP recurrente y de la embolia pulmonar después de una TVP aguda.

Las dosis varían según las indicaciones; para dabigatran desde 150 mg/día tras cirugía ortopédica hasta 300 mg/día, que es la dosis máxima en fibrilación auricular; para rivaroxaban entre 10 mg/día en cirugía ortopédica, 20 mg/día de dosis máxima en fibrilación auricular y 30 mg/día en el tratamiento inicial de TVP aguda; y para apixaban 5 mg/día tras cirugía ortopédica.

La principal preocupación de estos medicamentos se relaciona lógicamente con su actividad anticoagulante. Ya se ha emitido una nota de seguridad<sup>2</sup> recomendando la monitorización de la función renal antes de comenzar el tratamiento con dabigatran y periódicamente, para minimizar el riesgo de hemorragia grave, ya que está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y hay que valorar el ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada.

A diferencia de los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina), con estos nuevos anticoagulantes no se puede ajustar la dosis en función del tiempo de protrombina (generalmente expresado como INR) por no existir una buena correlación con las pruebas de laboratorio disponibles y por tanto suponen un cambio en los procesos asistenciales de los pacientes con anticoagulación oral basados en los controles periódicos de la coagulación<sup>3</sup>. Al no poder realizarse una monitorización farmacodinámica rutinaria de la actividad anticoagulante con estos nuevos medicamentos, para los que por el momento además no existe antídoto específico en caso de hemorragia, se hace aún más importante la realización de un estrecho seguimiento clínico de estos pacientes<sup>4</sup>.

En este sentido, se han revisado las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas recibidas en el centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid cargadas en la base de datos nacional (FEDRA) hasta el 23/09/2012 en las que figura como sospechoso alguno de los nuevos anticoagulantes.

### NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS RECIBIDAS EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Se han recibido 25 notificaciones con dabigatran (en las que se notifican 43 reacciones adversas) y 8 con rivaroxaban (en las que se notifican 21 reacciones adversas). Estos datos se corresponden con los datos de consumo de estos medicamentos, como puede verse en la Figura 1, en la que el eje de la izquierda corresponde a número de pacientes en tratamiento (nº CIP con alguna prescripción por receta de un nuevo anticoagulante), y el eje de la derecha al número de notificaciones recibidas. Con apixaban hay hasta el momento 1 notificación de sospecha de reacción

**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

adversa cutánea, no grave, en 23 pacientes en tratamiento en 2012.

Las características de los pacientes están recogidas en la tabla 1. Con dabigatran la mayoría son ancianos, siendo la indicación más frecuente fibrilación auricular, mientras que con rivaroxaban los pacientes son algo más jóvenes y las indicaciones comunicadas son cirugía ortopédica y profilaxis de la trombosis. Con ambos medicamentos predominan ligeramente las mujeres. Las dosis que recibieron los pacientes se encuentran dentro de las recogidas en las fichas técnicas de estos medicamentos.

De las 34 notificaciones recibidas, 24 fueron graves (70%): 1 de ellas mortal, 14 condicionaron ingreso hospitalario y 9 se consideraron médicamente significativas. Entre las reacciones adversas comunicadas destacan las hemorragias, 14 con dabigatran (entre ellas 2 hematomas subdurales y 1 ictus hemorrágico y 9 hemorragias gastrointestinales) y 2 con rivaroxaban (1 gastrointestinal y 1 hematuria).

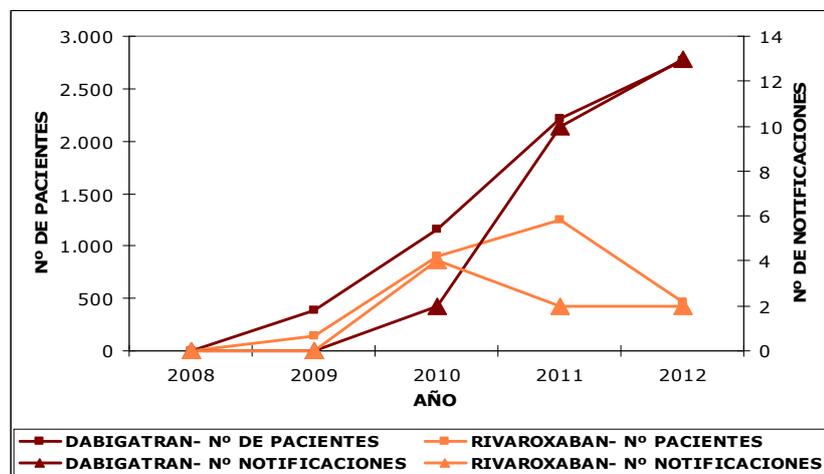
**Al tratarse de medicamentos recientemente comercializados es de especial interés notificar TODOS los acontecimientos adversos que se detecten durante su utilización.**

**Tabla 1.** Características generales de las notificaciones con nuevos anticoagulantes.

	Dabigatran n=25	Rivaroxaban n=8	Apixaban n=1
Edad mediana (rango)	80 (58-91)	65 (46-80)	46
Sexo (% Mujeres)	14 (56%)	5 (60%)	0
Graves (%)	19 (76%)	5 (60%)	0
mortal	1	0	
ingreso	13	1	
médicamente significativo	5	4	
Indicación			
Fibrilación auricular	17	0	
Cirugía ortopédica	2	3	
Profilaxis de trombosis	3	5	
Desconocido	3	0	1
Dosis diaria (mg)			
D R A			
75	1	---	---
110	1	---	---
150	4	---	---
220	10	5	1
300	1	---	---
Desconocida	1	3	0
Hemorragias	14	2	
Gastrointestinal	9	1	
Retroperitoneal	1	0	
Hematuria	0	1	
SNC	3	0	
No especificada	1	0	
No hemorrágicas			
Digestivas	5	1	
Cutáneas	4	1	1
Renales	2	0	
Neurológicas	0	2	
Falta de eficacia			
Ictus isquémico	1	0	
TVP	0	1	
Embolia pulmonar	0	1	
Otras	14	12	
Total RAM	43	21	

D:Dabigatran, R:Rivaroxaban y A:Apixaban

**Figura 1.** Dabigatran y Rivaroxaban: Número de pacientes en tratamiento y número de notificaciones espontáneas de sospechas de reacción adversas.



Información de consumo: Farm@drid. Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid

### Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual Septiembre 2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/septiembre/informe-medicamentos.htm>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa (27/10/2011). Dabigatran (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: Nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_21-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf)
3. Nuevos anticoagulantes para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular: Recomendaciones de la Comunidad de Madrid (19/12/2011). Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Protocolos%20%20Definitivos/Recomendaciones%20de%20la%20CAM%20ante%20los%20Nuevos%20Anticoagulantes.pdf>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (24 de septiembre de 2012). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-acorev\\_05-09-12.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-acorev_05-09-12.pdf)

## Hiperpotasemia por medicamentos en Madrid

La hiperpotasemia por medicamentos es una reacción adversa frecuente dentro de los hospitales, estando entre las primeras reacciones adversas detectadas por métodos activos de vigilancia intrahospitalaria, con una estimación de 9 casos/10.000 ingresos<sup>1</sup>. Es menos frecuente que la hipopotasemia pero potencialmente más grave, especialmente si el incremento del nivel de potasio es rápido. En el ámbito hospitalario los medicamentos son la causa más frecuente de hiperpotasemia, entre el 61% y el 95% de todos los casos<sup>2,3</sup>.

Varios estudios caso-control han encontrado que los factores de riesgo independientes para desarrollar hiperpotasemia en pacientes ingresados con insuficiencia cardíaca congestiva son la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la utilización de espirolactona y el uso de IECAS<sup>4,5</sup>.

Un estudio realizado con determinaciones de laboratorio, en un hospital terciario de la Comunidad de Madrid, para evaluar los ingresos por hiperpotasemia grave, definida como niveles de potasio >7 mmol/L, encuentra que el 32% de las hiperpotasemias graves detectadas en el Servicio de Admisión están causadas por medicamentos y la letalidad es del 23%, incluidos los fallecimientos en el Servicio de Urgencias<sup>6</sup>.

Desde 2006 en la Comunidad de Madrid se detecta un incremento en el número de notificaciones espontáneas de cuadros de hiperpotasemia (Figura 1, línea amarilla), el 85% enviadas desde los hospitales del Servicio Madrileño de Salud.

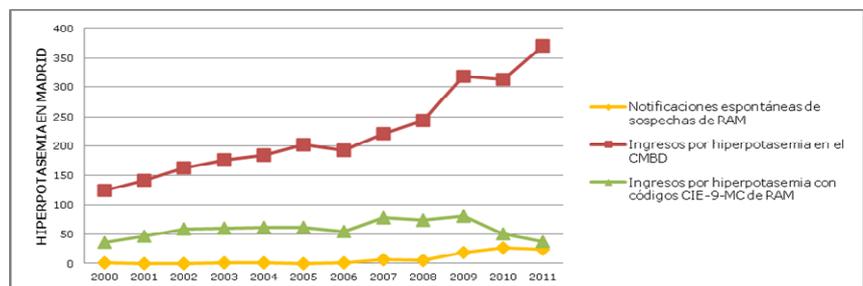
En el CMBD de la Comunidad de Madrid también se detecta que se ha producido un aumento progresivo del número de ingresos por hiperpotasemia (CIE-9-MC 276.7 en el diagnóstico principal o en el primer diagnóstico secundario, tipo de ingreso urgente), que se acentúa a partir del año 2006 (Figura 1, línea roja). Este incremento se produce en hombres y mujeres, en pacientes mayores y menores de 65 años. El aumento del número de

**Tabla 1.-** Evolución de los ingresos por hiperpotasemia en la Comunidad de Madrid, en valor absoluto y ajustado por población (padrón en www.ine.es), regresión lineal de los ingresos por hiperpotasemia, ajustados por población, en las altas hospitalarias del CMBD de Madrid entre 1 de enero de 2000 a 31 de diciembre de 2011

	2000 N (casos/100.000 habitantes)	2011 N (casos/100.000 habitantes)	B	R <sup>2</sup>
<b>Total</b>	124 (2,34)	370 (5,70)	0,26	0,88
<b>Hombres</b>	54 (2,16)	177 (5,65)	0,23	0,76
<b>Mujeres</b>	70 (2,59)	193 (5,75)	0,30	0,86
<b>&gt;64 años</b>	103 (13,33)	305 (32,04)	1,60	0,91
<b>&lt;65 años</b>	21 (0,47)	65 (1,17)	0,04	0,51

Los datos del CMBD han sido proporcionados por la Dirección General de Sistemas de la Información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y han sido analizados en el Centro de Farmacovigilancia.

**Figura 1.-** Evolución del número de ingresos por hiperpotasemia en los hospitales de la Comunidad de Madrid, del número de altas hospitalarias con ingreso por hiperpotasemia en las que se ha codificado una RAM (CIE-9-MC E-930 a E-949.9) y del número de notificaciones espontáneas de hiperpotasemia en la Comunidad de Madrid, entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2011.



**Tabla 2.-** Características de los pacientes con ingreso urgente por hiperpotasemia y de las notificaciones espontáneas de hiperpotasemia.

	Ingresos	Notificaciones
	2.656	89
Sexo femenino. n (%)	1.394 (52,5)	55 (61,8)
Menores de 14 años. n (%)	40 (1,5)	3 (3,8)
Mayores de 64 años. n (%)	2.216 (83,4)	66 (74,2)*
Muerte. n (%)	267 (10,1)	4 (4,5)
Hipoaldosteronismo. n (%)	29 (1,1)	0
Acidosis. n (%)	286 (10,8)	14 (15,7)
Insuficiencia renal. n (%)	1.365 (51,4)	41 (46,7)
Tubulopatía. n (%)	0	2 (2,25)
Anemia hemolítica. n (%)	14 (0,5)	0
Lisis celular. n (%)	1 (0,0)	0
Hiperosmolaridad. n (%)	21 (0,8)	1 (1,1)
Diabetes. n (%)	853 (32,1)	21 (23,6)
Insuficiencia cardíaca. n (%)	290 (10,9)	22 (24,7)*
Hipertensión arterial. n (%)	760 (28,6)	52 (58,4)*
Hepatopatía crónica. n (%)	197 (7,4)	7 (7,9)
Síndrome nefrótico. n (%)	11 (0,4)	0
Ascitis. n (%)	26 (1,0)	5 (5,6)
Edemas. n (%)	9 (0,3)	2 (2,2)
Hiperaldosteronismo. n (%)	2 (0,1)	0

\*p<0,05

ingresos en los últimos años es de 5 casos más por 1.000.000 de habitantes cada año. En términos absolutos en 2011 son 3 veces más ingresos por hiperpotasemia que en el año 2000 (tabla 1).

Sin embargo, cuando se comparan las características de los pacientes que han ingresado por hiperpotasemia con las de los pacientes con hiperpotasemia de las "tarjetas amarillas", la proporción de ancianos es menor en las notificaciones que en los ingresos, así como la proporción de insuficiencia cardiaca concomitante a la hiperpotasemia; por el contrario, es mayor la proporción de hipertensión arterial. En ambos grupos predominan los pacientes con insuficiencia renal, los pacientes con diabetes y con cuadros de acidosis, todas ellas condiciones que causan hiperpotasemia (Tabla 2). En el 26% de los ingresos por

hiperpotasemia en Madrid se codifica al alta un código CIE-9-MC de RAM, en la mitad ese código es el E944.4 en el que se incluye la espironolactona, la amilorida o el triamtereno, que son diuréticos que funcionan como ahorradores de potasio y por tanto pueden producir hiperpotasemia; pero en ese código también se incluyen la furosemida y otros diuréticos de asa. En el 5% de los ingresos se codificó RAM por otros antihipertensivos (CIE-9-MC E942.6) y en el 0,3% RAM por diuréticos tiazídicos.

En las notificaciones espontáneas de hiperpotasemia los grupos farmacológicos que más frecuentemente reciben los pacientes, se hayan considerado o no sospechosos de producir la hiperpotasemia, son los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Tabla 3). En el 54% de las notificaciones de hiperpotasemia los

pacientes recibían espironolactona. En 35 (39%) notificaciones hay 2 fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona y en 2 notificaciones hay un triple bloqueo.

**La hiperpotasemia es una reacción adversa potencialmente grave, con una importante letalidad, pero se puede prevenir con una monitorización adecuada. Esto es de especial relevancia en los pacientes que reciben más de un medicamento que incremente los niveles de potasio<sup>10</sup>, sobre todo si se trata de medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona y es especialmente importante en pacientes con deterioro de la función renal, con diabetes y en presencia de acidosis metabólica.**

**Tabla 3.-** Fármacos que producen hiperpotasemia y mecanismo por el cual la producen<sup>3</sup>, número de notificaciones espontáneas recibidas en la Comunidad de Madrid en las que aparecen.

	N (%)
<b>Disminución de la excreción renal de potasio por hipoaldosteronismo</b>	
Antagonistas de la aldosterona	
Espironolactona	48 (53,9)
Canrenoato de potasio	0
Eplerenona	0
Drospirenona <sup>7</sup>	0
Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAs)	
Antagonistas de receptor de angiotensina II (ARAI)	24 (27,0)
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) <sup>8</sup>	23 (25,8)
Heparina <sup>9</sup>	2 (2,2)
Medicamentos inmunosupresores	
Ciclosporina	1 (1,1)
Tacrolimus	4 (4,5)
<b>Disminución de la excreción pasiva renal de potasio</b>	
Diuréticos ahorradores de potasio distintos a los antagonistas de la aldosterona	
Amilorida	5
Triamtereno	0
Antibióticos	
Trimetoprim	4 (4,5)
Pentamidina	0
<b>Disminución del transporte celular de potasio</b>	
Beta-bloqueantes	
Glicósidos cardíacos	24 (27,0)
Digoxina	7 (7,9)
Litio	2 (2,3)
Bloqueantes de los canales de calcio	
Despolarizante de la membrana celular	15 (16,9)
Succinilcolina	0
Arrastre de solvente	
Manitol	0
<b>Mecanismo desconocido</b>	
Epoetinas	1 (1,1)

**Bibliografía**

- 1.-Peter M et al. Automated Surveillance for Adverse Drug Events at a Community Hospital and an Academic Medical Center. Journal of the American Medical Informatics Association 2006; 13 (4):.
- 2.-Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med 2000 Sep; 109 (4): 307-14.
- 3.-Pernell Noize, et al. Life-threatening drug-associated hyperkalemia: a retrospective study from laboratory signals. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2011; 20: 747-753
- 4.-Ramadan FH, et al. Clinical factors associated with hyperkalemia in patients with congestive heart failure. J Clin Pharm Ther 2005 Jun; 30 (3): 233-9.
- 5.-Stevens MS, et al. Hyperkalemia in hospitalized patients. Int Urol Nephrol 2000; 32 (2): 177-80.
- 6.-Ramírez E, et al. Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals. Eur J Clin Pharmacol. 2012; May 31
- 7.-Bird ST, et al. The association between drospirenone and hyperkalemia: a comparative-safety study. BMC Clinical Pharmacology 2011; 11:23.
- 8.-Schlondorff D: Renal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Kidney Int 1993; 44: 643-653.
- 9.-Orlando MP, et al. Heparin-induced hyperkalemia confirmed by drug rechallenge. Am J PhysMed Rehabil 2000; 79: 93-96.
- 10.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia. Nota Informativa 22/2011. En [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MI11\\_22-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MI11_22-2011.htm)

## Seguridad de las preparaciones orales para limpieza de colon

En España están autorizados nueve medicamentos por vía oral para la limpieza intestinal previa a un procedimiento diagnóstico. En base a su composición se pueden clasificar según la Tabla 1.

El primero de los laxantes orales comercializado, a base de polietilenglicol (PEG), mantiene un excelente perfil de seguridad, aunque con el inconveniente de la palatabilidad, el elevado volumen de líquido que se ingiere y las molestias abdominales tipo náuseas. Posteriormente se han comercializado laxantes orales a base de fosfatos y de picosulfato y magnesio, que han mejorado la tolerabilidad gastrointestinal y requieren la ingesta de un menor volumen de líquido, pero su perfil de reacciones adversas y las precauciones de utilización en poblaciones de riesgo son diferentes de los que contienen PEG.

En las fichas técnicas de cada uno de ellos se encuentran las condiciones de utilización basadas en la información obtenida con los ensayos clínicos, actualizada con la información que se genera con su uso en la práctica clínica (Tabla 2). Todos ellos comparten las **contraindicaciones** referentes a patologías intestinales del tipo obstrucción y perforación gastrointestinal, retención gástrica,

enfermedad intestinal inflamatoria, megacolon, íleo o úlcera gástrica o intestinal. Pero, excepto los preparados con PEG 4000, los demás presentan otras contraindicaciones y precauciones, especialmente en pacientes ancianos, con insuficiencia cardiaca y renal y en tratamiento con diuréticos, corticoides, digitálicos, etc, que pueden suponer un problema si se administran sistemáticamente a todos los pacientes sin tener en cuenta las características individuales de cada uno.

En cuanto a **las interacciones**, todos ellos pueden interferir con la absorción de la medicación que se administre simultáneamente, por lo que se recomienda separar la administración unas horas. En los preparados con PEG 4000, no se menciona ninguna otra interacción relevante en su ficha técnica. Los preparados con fosfatos pueden interaccionar con los diuréticos, los bloqueantes de los canales de calcio, el litio y otros medicamentos que afectan los niveles de electrolitos y la hormona paratiroidea. El medicamento que contiene picosulfato y magnesio puede interaccionar con medicamentos que producen hipopotasemia (diuréticos, corticoides) o con los que la hipopotasemia es un riesgo (glucósidos cardiotónicos) y con medicamentos que

incrementan el riesgo de SIADH: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antipsicóticos y carbamazepina.

El **tipo de reacciones adversas** también difiere entre los distintos grupos de preparados para limpieza intestinal. Todos ellos comparten las reacciones adversas digestivas de tipo náuseas, sensación de plenitud e hinchazón abdominal, y otras menos frecuentes como calambres abdominales, vómitos, irritación anal, etc. Con los preparados con PEG se pueden presentar síntomas compatibles con reacciones de hipersensibilidad, pero las alteraciones hidroelectrolíticas son menos frecuentes y graves que con los preparados de fosfato y con el picosulfato/magnesio, en los que pueden acompañarse de manifestaciones clínicas, por lo que en las poblaciones de riesgo que se mencionan en el apartado de precauciones se recomienda obtener los niveles de electrolitos antes y después del tratamiento.

Con los preparados de fosfato se han notificado en muy raras ocasiones casos de nefrocalcinosis asociada a insuficiencia renal transitoria y casos de insuficiencia

Tabla 1. Tipos de preparados para limpieza intestinal comercializados en España.

	<b>Polietilenglicol (macrogol) 4000</b>	<b>Macrogol (polietilenglicol) 3350</b>	<b>Fosfatos</b>	<b>Picosulfato y magnesio</b>
<b>Composición</b>	POLIETILENGLICOL 4000 Sulfato sódico anhidro Bicarbonato sódico Cloruro sódico Cloruro potásico Bifosfato sódico	Macrogol 3350 Sulfato de sodio anhidro Bicarbonato de sodio Cloruro de sodio. Cloruro de potasio	Fosfato disódico dodecahidratado Fosfato monosódico dihidratado	Picosulfato sódico 10 mg Óxido de magnesio 3,5 g Ácido cítrico anhidro 10,97 g
<b>Nombres comerciales (año de autorización)</b>	Evacuante Bohm (5-1994) Evacuante Lainco (2-1999) Casenglicol (2-2003)	Kleanprep (9-1997) Moviprep (11-2006)	Fosfosoda (7-1998) Foslainco (5-2000) Fosfoevac (6-2002)	Citrafleet® (1-2008)
<b>Propiedades farmacodinámicas</b>	El PEG es un polímero macrogol que se administra con una solución de electrolitos diluida. Por la acción osmótica del polímero, la solución electrolítica es retenida en el colon. El resultado es una no absorción o excreción netas de agua e iones. Como consecuencia, pueden ser administrados grandes volúmenes de la solución sin cambios significativos en el balance hidroelectrolítico del organismo. Solución isotónica e isoosmótica con el colon.		Actúa por procesos osmóticos incrementando el transporte de líquido extracelular al lumen del intestino delgado que produce su distensión y estimulación del peristaltismo.	El picosulfato de sodio es un catártico estimulante, activo localmente en el colon, que incrementa la motilidad del músculo liso. El citrato de magnesio actúa como un laxante osmótico con un efecto de retención de agua en el colon.
<b>Dosificación</b>	1) Sobres de 17 g: 16 sobres. Diluir cada sobre en 200-250 ml de agua y beber cada 10-15 min 2) Sobres de 70 mg: 4 sobres. Diluir cada uno en 1 L de agua: Beber 200-250 ml/15 min oral	1) Moviprep: Disolver los 2 sobres (AyB) en 1 litro de agua. Preparar otro litro igual. Beber además otro litro de agua o líquido claro. 2) Klean-prep: 4 sobres. Disolver cada uno en un litro de agua	Diluir un frasco de 45 ml en 120 ml de agua. Beber posteriormente 1 litro de agua o líquido claro. Unas horas después: Diluir otro frasco de 45 ml en 120 ml de agua. Beber además 250 ml de agua o líquido claro.	Sobres de 15 g 2 sobres. Disolver el sobre en 150 ml de agua. Unas 6-8 horas después beber otro sobre diluido Beber 250 ml de agua o líquido claro cada hora mientras persista el efecto de la evacuación

renal en pacientes que usaron fosfatos de sodio como evacuante intestinal; la mayoría de los casos afectaron a mujeres de edad avanzada tratadas con antihipertensivos o con otros medicamentos que pueden causar deshidratación, como diuréticos, o bien tratadas con medicamentos que pueden reducir la filtración glomerular, como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

(IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) o AINE.

Con picosulfato/magnesio se ha comunicado hiponatremia con o sin convulsiones asociadas; en pacientes epilépticos controlados con su medicación se han notificado crisis epilépticas, tipo "gran mal" sin hiponatremia asociada.

**Por tanto, para garantizar la seguridad del procedimiento, cuando hay que preparar a un paciente para una prueba diagnóstica que requiere una limpieza intestinal, la selección del preparado que se utilice deberá realizarse de forma individualizada y tendrá que tener en cuenta la edad, enfermedades y tratamientos que reciba el paciente.**

**Tabla 2.** Condiciones de utilización recogidas en las fichas técnicas de los preparados para evacuación intestinal previa a un procedimiento diagnóstico.

	<b>POLIETILENGLICOL (MACROGOL) 4000</b>	<b>MACROGOL (POLIETILENGLICOL) 3350*</b>	<b>FOSFATOS**</b>	<b>PICOSULFATO/MAGNESIO</b>
<b>Indicaciones</b>	Evacuación intestinal Estreñimiento crónico	Evacuación intestinal	Evacuación intestinal	Evacuación intestinal
<b>Contraindicaciones</b>	Obstrucción y perforación gastrointestinal, retención gástrica, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, megacolon, íleo, úlcera gástrica o intestinal.	Obstrucción o perforación gastrointestinal, íleo, retención gástrica, ulceración aguda gástrica o intestinal, colitis tóxica o megacolon. Insuficiencia cardíaca congestiva NYHA grado III y IV. Insuficiencia renal grave. Pacientes con menos de 20 kg de peso.	Náuseas, vómitos o dolor abdominal; obstrucción o perforación intestinal, colitis, megacolon o íleo; enfermedad inflamatoria del intestino activa. Ascitis. Insuficiencia cardíaca congestiva. Insuficiencia renal grave o moderada. Hipertensión arterial no controlada. Deshidratación. Riesgo de aumento de la absorción de fósforo o de disminución de su excreción. Niños.	Retención gástrica, úlcera gastrointestinal, colitis tóxica, megacolon, íleo, náuseas y vómitos, ascitis, apendicitis aguda y obstrucción o perforación gastrointestinal. Insuficiencia cardíaca congestiva. Función renal gravemente reducida. Deshidratación grave. Hipermagnesemia. Rabbdomiolisis.
<b>Precauciones</b>	NO precisa ajuste de dosis en: Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática, Ancianos.	Pacientes ancianos o debilitados. Riesgo de alteración renal subyacente. IAM, angina inestable. Enfermedad inflamatoria intestinal activa. Insuficiencia renal. Insuficiencia cardíaca	Pacientes ancianos o debilitados. Insuficiencia renal leve. Enfermedad cardíaca. IAM, angina inestable. Hipertensión arterial. Antecedentes de desórdenes electrolíticos. Colostomía, ileostomía.	Pacientes ancianos debilitados por el riesgo de casos graves y potencialmente mortales de alteraciones hidroelectrolíticas. Trastornos hidroelectrolíticos o medicamentos que lo alteren. Deshidratación leve-moderada. Hipotensión. Cardiopatía. Cirugía gastrointestinal reciente.
<b>Interacciones</b>	Disminución de la absorción de la medicación por vía oral.	Disminución de la absorción de medicación oral. Diuréticos.	Entlentecimiento e incluso bloqueo de la absorción (p. ej., contraceptivos orales, antiepilépticos, antidiabéticos, antibióticos). Bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, litio	Disminución de la absorción (p.ej., antiepilépticos, anticonceptivos, antidiabéticos, antibióticos) Los antibióticos tetraciclina, fluoroquinolona, y penicilamina, deberán tomarse al menos 2 horas antes y no menos de 6 horas después de la administración de Citrafleet. Medicamentos que producen hipopotasemia (diuréticos, corticoides) o en los que la hipopotasemia es un riesgo (glucósidos cardiotónicos). Con AINE, antidepresivos tricíclicos, ISRS, antipsicóticos y carbamazepina por riesgo de SIADH.
<b>Reacciones adversas</b>	Digestivas transitorias. Hipersensibilidad.	Digestivas. Hipersensibilidad. Hipofosfatemia. Descenso de bicarbonato. Hipercalcemia. Hipocalcemia. Hipodoremia.	Digestivas. Hipercalcemia (puede manifestarse con irritabilidad, hipotensión, calambres musculares, cianosis, tetania, taquicardia, convulsiones, obnubilación, cansancio, debilidad e incluso coma). Otros desequilibrios hidroelectrolíticos: hipocalcemia (tetania) hipopotasemia, hipernatremia. Acidosis metabólica. Nefrocalcinosis. Insuficiencia renal	Digestivas (incontinencia fecal) Deshidratación (trastorno del sueño, sequedad de la boca, sed, dolor de cabeza y fatiga) Hiponatremia. Convulsiones, confusión.

\*Las dos especialidades con Macrogol 3350 tienen distintas contraindicaciones y precauciones, Klean-Prep tiene contraindicaciones, que en Moviprep se consideran sólo motivo de precaución. Para esta tabla se ha elegido la más restrictiva. En Moviprep está contraindicado en fenilcetonuria por la presencia de aspartamo y en deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa por la presencia de ascorbato.

\*\* Las tres preparaciones comercializadas de fosfato tienen distintas contraindicaciones. Se ha elegido la más restrictiva.

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Ondansetrón: Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso

No deberá administrarse una dosis única por vía intravenosa superior a 16 mg para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

Con la dosis de 32 mg se ha observado una prolongación del intervalo QTcF que podría dar lugar a la aparición de arritmias. Se considera que la dosis de 8 mg presenta menor riesgo arritmogénico.

### Calcitonina: Uso restringido a tratamientos de corta duración

Se 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.

La 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.

### Ambrisentan (Volibris®): Contraindicación en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Se contraindica el uso de ambrisentan (Volibris®) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Se recomienda valorar otras alternativas terapéuticas en pacientes con FPI que actualmente se encuentren en tratamiento con ambrisentan.

Se ha interrumpido 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.

### Trimetazidina (Idaptan®, Trimetazidina EFG): Restricción de indicaciones

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

Además de estas restricciones en las indicaciones, se recomienda contraindicar su uso en pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblores, síndrome de piernas inquietas u otras alteraciones del movimiento, así como en pacientes con insuficiencia renal grave.

En angina de pecho, trimetazidina debe utilizarse como tratamiento sintomático coadyuvante con otras alternativas de primera línea.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada, debiéndose valorar el uso de dosis bajas en estos pacientes ya que en ellos la exposición al medicamento puede ser mayor.

### Doripenem (Doribax®): Nuevas recomendaciones de uso en pacientes con neumonía nosocomial

Se modifica la pauta de administración de doripenem (dosis y tiempo de tratamiento) en el abordaje terapéutico de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica).

Ha finalizado la revisión sobre su balance beneficio-riesgo en el tratamiento de la neumonía nosocomial, que se inició tras conocerse los resultados de un ensayo clínico en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, que fue interrumpido de forma prematura. La tasa de curación clínica fue inferior en el grupo de pacientes tratados con doripenem en comparación con el grupo tratado con imipenem-cilastatina y la tasa de mortalidad también resultó numéricamente superior en el grupo de pacientes tratados con doripenem.

### Utilización de Emla® crema (lidocaína y prilocaína) sobre superficies extensas de piel: Riesgo de metahemoglobinemia

Emla® es una crema anestésica compuesta por lidocaína (25 mg/g) y

prilocaína (25 mg/g).

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 600cm<sup>2</sup> (20x30 cm), y no se aplicarán más de 60 gramos de producto.

### Brivudina (Brinix®, Nervinex® y Nervol®): Interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas

Los casos graves notificados motivan que se recuerde 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.

### Fingolimod (Gilenya®): Conclusión sobre la revisión del balance beneficio-riesgo

En enero de 2012, el CHMP revisó el balance beneficio-riesgo de fingolimod, tras conocerse el caso de una paciente que falleció en los Estados Unidos durante las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod. (ver NI MUH (FV), 01/2012).

Tras la evaluación llevada a cabo se considera que el balance beneficio-riesgo de fingolimod continúa siendo favorable para la indicación actualmente autorizada, pero se refuerzan las medidas de monitorización de los pacientes tras la administración de la primera dosis del medicamento.

Las notas informativas completas están disponibles en

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

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

Puede suscribirse a la información de seguridad en

[https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/\\_o\\_en](https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/_o_en) <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

# RAM

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados mediante el triángulo amarillo (1)**
- **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

(1) <https://sinaem.agemed.es/trianguloamarillo>

Dirigir la correspondencia a  
**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid**  
**Sº de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios**  
**Sub Gral de Evaluación y Control**

**D Gral de Ordenación e Inspección**

Pº de Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 9231/17 - Fax 91 426 92 18

Correo Electrónico: [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org)

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Dep. Legal: M-17811-1993

**Suscripción gratuita en:**

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

o en

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

Notificación electrónica en <https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/adversas.aspx>



Dirección General de Ordenación e Inspección

CONSEJERÍA DE SANIDAD

**Comunidad de Madrid**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios