

#### Índice

1. Alteraciones de la refracción y de la acomodación por medicamentos. Notificaciones en niños y adolescentes
2. Tratamiento seguro del herpes zóster
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

#### ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

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

#### 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

## Alteraciones de la refracción y de la acomodación por medicamentos. Notificaciones en niños y adolescentes

# 1

El ojo es un sistema óptico compuesto, entre otros elementos, por dos lentes convergentes, la córnea y el cristalino, que permiten que las imágenes se proyecten en la retina. La acomodación hace posible que se obtenga una imagen nítida independientemente de la distancia de observación, pues los músculos ciliares, inervados por el sistema parasimpático, permiten que el cristalino adapte su curvatura a la proximidad del objeto observado<sup>1</sup>.

Los defectos de refracción, o ametropías, comprenden todas aquellas situaciones en las que por un mal funcionamiento óptico, el ojo no es capaz de proporcionar una buena imagen<sup>2</sup>. La miopía y la hipermetropía son ametropías en las que, con el ojo en reposo, la imagen no se forma en la retina. En la hipermetropía la imagen se forma por detrás de la retina y en la miopía por delante de la retina<sup>1</sup>. Son problemas muy frecuentes y su detección precoz en la edad infantil es fundamental para evitar problemas mayores en la edad adulta. Aproximadamente el 20% de los niños presentan defectos de refracción significativos<sup>2</sup>. La hipermetropía es la ametropía más frecuente en la edad infantil, aunque suele ser fisiológica y desaparecer en la adolescencia<sup>1</sup>. La miopía tiene en España una prevalencia aproximadamente de un 30%, la adquirida suele aparecer en la edad escolar. En el astigmatismo la potencia óptica del ojo es diferente en los distintos meridianos, por diferencias en la curvatura corneal y puede existir aislado o asociarse a miopía o hipermetropía<sup>2</sup>.

La disminución de la capacidad de acomodación es característica de la presbicia, que suele aparecer en mayores de 45 años, siendo su efecto similar al que produciría una parálisis de los músculos ciliares<sup>1</sup>.

Las ametropías suelen deberse a anomalías anatómicas, y los problemas de acomodación al envejecimiento, aunque también se han relacionado con diferentes factores hormonales, genéticos, nutricionales, culturales, con estados carenciales, enfermedades sistémicas, infecciosas y con diversos medicamentos<sup>1,3</sup>.

#### Manifestaciones clínicas

Los problemas de refracción y de acomodación generalmente producen problemas de agudeza visual y/o de fatiga ocular. Tanto en la hipermetropía como en la presbicia típicamente está alterada la visión de cerca, mientras que en la miopía se altera la visión de lejos. Además frecuentemente presentan manifestaciones visuales inespecíficas, como visión borrosa, hiperemia conjuntivo-palpebral, prurito o escozor ocular, fotofobia o simplemente molestias oculares, que pueden acompañarse de manifestaciones generales como cefalea, dolores cervicales, e incluso náuseas, malestar general, vértigo, agorafobia o cambios de humor<sup>1</sup>.

#### Los MEDICAMENTOS como causa

Algunos medicamentos pueden modificar las características ópticas del ojo y provocar hipermetropía, miopía o presbicia funcionales, es decir, sin que exista alteración anatómica que los justifique. Los

problemas de refracción y acomodación producidos por medicamentos son generalmente bilaterales, de aparición brusca y de duración limitada. Los pacientes suelen referir una pérdida de visión. La descripción de las reacciones adversas oculares no suele ser muy detallada ni en la literatura ni en las fichas técnicas de los medicamentos. Por ejemplo, está descrita la visión borrosa con muchos de ellos, pero la causa de esta visión borrosa casi nunca se recoge.

Algunos medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo (atropínicos, colinérgicos) alteran la visión de forma prácticamente sistemática, mientras que con otros medicamentos el efecto no es tan previsible. Dentro de los medicamentos con los que se han descrito trastornos de refracción y acomodación se encuentran broncodilatadores, antihistamínicos, neurolepticos, fármacos para la incontinencia urinaria, diuréticos, antiinfecciosos, antiepilépticos, analgésicos, antidiabéticos...<sup>1,3</sup>

### Notificaciones en niños y adolescentes en FEDRA

En la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) hay 20 notificaciones espontáneas en niños o adolescentes en las que se comunican reacciones adversas comprendidas en el HLT *Alteraciones de la refracción y la acomodación*. Los medicamentos sospechosos son: metilfenidato (8), topiramato (4), mequitazina (2), oxcarbazepina (2) cefixima (1) telitromicina (1), vacuna frente al virus del papiloma humano (1) y paliperidona (1). En ningún caso figura otro medicamento como sospechoso de haber producido la reacción adversa.

La edad y el sexo están recogidos en todos los pacientes. La mediana de edad es de 11 años y medio, con un rango de 3 a 17 años (10 adolescentes y 10 niños) y el 60% son de sexo femenino. El 65% se calificaron como graves (13 casos), 12 por considerarse la

reacción medicamente significativa, 1 por causar incapacidad persistente o significativa.

Los términos notificados fueron: 9 trastornos de acomodación, 8 miopía, 3 astigmatismo, 1 hipermetropía, 1 anisometropía. Dos casos presentaban más de un trastorno del mencionado HLT: uno tenía hipermetropía + astigmatismo y otro trastorno de acomodación + miopía. Además en 7 casos se notificaron otros trastornos oculares asociados.

En el momento de la notificación se consideraron recuperados el 50% de los casos (10), 1 estaba en recuperación, 6 todavía no se habían recuperado y en 3 casos el desenlace era desconocido.

El medicamento con el que se han recibido un mayor número de notificaciones es el **metilfenidato**. Su indicación autorizada es el trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años cuando otras medidas han demostrado ser insuficientes, siempre como parte de un programa de tratamiento integral. Los casos comunicados tuvieron lugar en niños entre 9 y 13 años. Es importante tener en cuenta que la edad de inicio de los tratamientos con este medicamento suelen coincidir con la edad escolar, en la que también es frecuente la aparición y/o el diagnóstico de alteraciones de la refracción.

Es conocido que el uso de metilfenidato puede producir alteraciones visuales, y las fichas técnicas de los medicamentos que lo contienen recogen en su apartado de reacciones adversas la posibilidad de aparición de diplopía, visión borrosa, sequedad ocular, dificultades de acomodación visual, midriasis, y alteración visual sin especificar. Sin embargo, no aparecen como tal las alteraciones de refracción, ni se menciona ninguna en concreto, como miopía o astigmatismo.

De las 8 notificaciones en las que figura el metilfenidato como sospechoso de haber producido

la reacción, **4 son trastornos de la acomodación, 2 casos de miopía y 2 de astigmatismo**. Como síntomas acompañantes se notificaron agudeza visual disminuida (2 casos), prurito en el ojo (2), visión borrosa (1) y alteración visual (1).

De los 8 casos con metilfenidato, 3 se recuperaron tras la retirada del medicamento, 1 estaba en recuperación, 1 no recuperado (no se había retirado el medicamento) y en 3 casos el desenlace era desconocido en el momento de la notificación.

### CONCLUSIÓN

Ante la aparición brusca de miopía, hipermetropía, astigmatismo o problemas de acomodación, sin que se encuentre una causa que lo justifique, se debe realizar una cuidadosa anamnesis y comprobar si recientemente se ha introducido algún medicamento que pueda ser la causa de los problemas visuales. Es especialmente importante recordar esta posibilidad en niños y adolescentes, pues en este periodo se diagnostican muchos de los problemas de refracción, y algunos medicamentos que suelen emplearse en este periodo podrían ser la causa. Si los problemas visuales se deben al medicamento, su retirada generalmente conlleva una desaparición rápida de los síntomas, y evita la necesidad de otras medidas terapéuticas.

### Bibliografía

1. Myopie, hypermétropie et troubles de l'accommodation d'origine médicamenteuse. Rev Prescrire 2010 ; 30 (315) : 24-28.
2. Valls MI, Clement A, Jiménez C. Detección precoz de los defectos de refracción. *Pediatr Integral* 2013; 17 (7): 483-8.
3. García M, Sanz EJ, Serrano MA, Cordovés L, Kalitovics N. Reacciones adversas en oftalmología. La Laguna: Allergan; 1996.

## Tratamiento seguro del herpes zóster

El herpes zóster es la reactivación del virus varicela-zóster, que ha permanecido latente en los ganglios sensitivos desde la primoinfección. La probabilidad individual de desarrollar un herpes zóster a lo largo de la vida es de 23,5 a 30%. Sin embargo este riesgo se incrementa al 50% en las personas de 85 o más años, porque la incidencia del herpes zóster aumenta con la edad y dos tercios de los casos se producen en personas de más de 49 años. Se estima que la incidencia media en Europa es de 3,4/1000 habitantes, con una incidencia en mayores de 80 años de 10/1000 habitantes. Aunque el riesgo es menor en personas inmunocompetentes, el mayor número de casos se da en esta población y es más frecuente que la atención la solicite una mujer por encima de los 50 años de edad<sup>1</sup>.

La mayoría de los herpes zóster se resuelven espontáneamente, por lo que el abordaje terapéutico depende de<sup>2</sup>:

- 1.- El estado inmunológico del paciente.
- 2.- La forma de presentación clínica: Uno o más dermatomas, diseminado, oftálmico, ótico, afectación visceral.
- 3.- La edad del paciente.
- 4.- El periodo en el que el paciente recibe atención médica, respecto al inicio de las lesiones dérmicas.

No hay pruebas concluyentes de que los antivirales reduzcan la incidencia de la neuralgia postherpética<sup>3</sup>. La elección de uno u otro antiviral dependerá del cuadro clínico, de las condiciones del paciente y de la medicación concomitante.

En un Boletín RAM, en 2012, se recogían las precauciones que

debían adoptarse para prevenir los cuadros neuropsiquiátricos con aciclovir y con valaciclovir (se convierte en aciclovir), ya que el aciclovir se elimina inalterado en la orina por secreción tubular renal, y se insistía por tanto, en la necesidad de seguir las recomendaciones de hidratación y de ajuste de dosis según función renal<sup>4</sup>.

De los antivirales autorizados en España para el tratamiento del herpes zóster el que tiene más restricciones de uso, por motivos de seguridad, es la brivudina. En primer lugar su uso sólo está autorizado en pacientes ADULTOS INMUNOCOMPETENTES. Pero además tiene unas contraindicaciones (es decir, no debe utilizarse en ningún caso) más amplias que las del resto de antivirales indicados en el herpes zóster<sup>5</sup>.

La más relevante, por el riesgo que implica para los pacientes, es el uso en las 4 semanas previas o durante el tratamiento con 5-fluorouracilo, capecitabina, floxuridina (no comercializado en España), tegafur y flucitosina (antifúngico sistémico no autorizado en España, precisa importación), independientemente de la vía de administración de estos últimos.

La interacción se produce porque la brivudina (a través de su principal metabolito) produce una inhibición irreversible de la dihidropirimidina dehidrogenasa, una enzima que regula el metabolismo tanto de los nucleósidos naturales (p. e. timidina) como de medicamentos tipo pirimidina. Como consecuencia de la inhibición enzimática, se produce una sobreexposición y un aumento de la toxicidad de cualquier 5-fluoropirimidina. Tras el tratamiento con brivudina debe respetarse un periodo mínimo de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimi-

dina. Como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.

Las órdenes de prescripción y la dispensación de estos medicamentos se hacen en ámbitos asistenciales diferentes, por lo que puede resultar más complicado tener en cuenta esta interacción. Además está el factor de que alguno de estos medicamentos se administra por vía tópica o por vía oral, como la capecitabina, profármaco del 5-fluorouracilo. Estas circunstancias podrían favorecer que no se tuviera en cuenta la posible interacción.

Es muy importante, por tanto, que todo profesional sanitario que prescriba o dispense brivudina (Nervinex®) descarte que el paciente esté utilizando, o sea posible que vaya a utilizar en las próximas semanas, cualquiera de estos medicamentos. Esta situación es más probable si se trata de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, de colon/recto o cáncer gástrico.

Aunque tanto el Sistema Madrileño de Salud, como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios han recordado en Notas Informativas<sup>6</sup> esta potencial interacción y la información está remarcada en un recuadro negro en su ficha técnica, se siguen recibiendo casos de reacciones adversas, especialmente por la interacción de brivudina con capecitabina.

En el Centro de Farmacovigilancia de Madrid se han recibido 9 notificaciones en la que brivudina es sospechosa de producir la reacción adversa, en 4 es sospechosa de producirla en interacción y, de ellos, en 3 la

interacción es con capecitabina, los 3 casos se han notificado después de difundirse la nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Consultados el *Servicio de Sistemas de Información de Atención Primaria de la Dirección General de Sistemas de Información Sanitaria y el Sistema de información de Farmacia de la DG de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos*, se identifica que en 2013 a 3.837 pacientes se les prescribió brivudina. En 237 figura en su información clínica (AP-Madrid y/o CMBD) un diagnóstico de neoplasia maligna, en 21 un diagnóstico

de tumor linfoproliferativo, en 46 un diagnóstico de cáncer de mama, en 34 un diagnóstico de cáncer colo-rectal y en 7 un diagnóstico de cáncer gástrico. Por tanto, en el 6% de los pacientes a los que se les ha prescrito brivudina habría que haber comprobado el estado evolutivo de su neoplasia (en curación o no) y el tratamiento de la misma.

Aunque se trata de un porcentaje muy pequeño de pacientes, de nuevo hay que insistir en la relevancia de esta MEDIDA de PRECAUCIÓN para la vida del paciente, al evitar esta potencial interacción con riesgo vital.

**Tabla 1.-** Principios activos y nombres comerciales de los medicamentos comercializados en España que contienen brivudina y 5-fluoropirimidinas.

Principio activo	Nombre comercial
Brivudina	Nervinex®
Capecitabina	Xeloda®, Capecitabina EFG
Fluorouracilo	Actikerall® solución cutánea Efudix® pomada Fluoro-uracil y fluorouracilo EFG
Tegafur	Utefos®

**Bibliografía**

- 1.-Sybil Pinchinat, Ana M Cebrián-Cuenca, Hélène Bricout and Robert W Johnson. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. BMC Infectious Diseases 2013, 13: 170. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/170>
- 2.-Adolfo Hervás Angulo, Tarsicio Forcén Alonso. Herpes zoster y neuralgia post herpética. Fecha de la última revisión: 03/05/2011. En Fisterra. Consultado 26 de septiembre de 2014.
- 3.-Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 6;2: CD006866.
- 4.-Cuadros neuropsiquiátricos con aciclovir y valaciclovir. Boletín RAM 2012; 19 (2): 1-1
- 5.-Ficha Técnica de Nervinex® en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=buscar> Consultado el 26 de septiembre de 2014. 2007; 30(2): 66-8.
- 6.-Brivudina (Brinix®, Nervinex® y Nervol®): interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas. Publicado el 1 de junio de 2012. En [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_FV\\_07-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_07-2012.htm) Consultado el 26 de septiembre de 2014.

3

**Noticias sobre seguridad de medicamentos**

**ACECLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO**

El aceclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo estructuralmente relacionado con diclofenaco, que se metaboliza fundamentalmente a un derivado hidroxilado y a diclofenaco. Puesto que durante el año 2013 se revisó el riesgo cardiovascular de diclofenaco, y se establecieron nuevas contraindicaciones y precauciones de uso, se ha procedido también a evaluar el riesgo cardiovascular de aceclofenaco, encontrándose que su perfil

es similar en lo que respecta al riesgo trombótico. Así, los datos procedentes de estudios epidemiológicos recientes, muestran un incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, particularmente a altas dosis y durante periodos prolongados de tratamiento) en pacientes tratados con aceclofenaco.

En este sentido, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de las **nuevas restricciones de uso** para aceclofenaco de administración

sistémica:

- **Se contraindica** en pacientes con:
  - Cardiopatía isquémica.
  - Insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación II-IV NYHA).
  - Enfermedad arterial periférica.
  - Enfermedad cerebrovascular.
- Sólo se administrará tras haber realizado una **cuidadosa evaluación del riesgo cardiovascular** en pacientes con:
  - Factores de riesgo cardiovascular
  - Antecedentes de sangrado cerebrovascular.
  - Insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación I NYHA).



- En todos los pacientes se deberá **usar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible**, revisando periódicamente tanto la necesidad de administrar este medicamento como los beneficios obtenidos con el mismo.

### AGOMELATINA (THYMANAX®, VALDOXAN®) Y TOXICIDAD HEPÁTICA: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO

La agomelatina es un antidepresivo autorizado desde el año 2009 para el tratamiento de episodios de depresión mayor en pacientes adultos. Su riesgo de alteraciones hepáticas es conocido y las fichas técnicas lo recogen, como también las recomendaciones de monitorización de la función hepática. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), en la revisión periódica del balance beneficio-riesgo de este medicamento (informe periódico de seguridad), ha evaluado los datos actualizados sobre el riesgo de alteraciones hepáticas en el contexto de su uso terapéutico y los datos disponibles sobre el cumplimiento en la práctica clínica de las recomendaciones actuales de monitorización de la función hepática.

Teniendo en cuenta las conclusiones del PRAC, la AEMPS **recomienda**:

- **No iniciar nuevos tratamientos** con agomelatina en pacientes de **75 años de edad o más**.
- **Revisar** en la siguiente consulta el tratamiento con agomelatina en pacientes en este grupo de edad considerando el tiempo en tratamiento, el beneficio individual y los datos de función hepática.
- Para todos los pacientes, seguir estrictamente las **recomendaciones de control de la función hepática** incluidas en las fichas técnicas, en resumen:
  - **Antes de iniciar el tratamiento:** No iniciar si los valores de las enzimas hepáticas superan en **3 veces** el límite superior normal (LSN). Valorar si el paciente presenta otros factores de riesgo de alteración hepática
  - **Durante el tratamiento:**
    - **Pruebas de función hepática a las 3, 6, 12 y 24 semanas** de iniciar el tratamiento o de incrementar la dosis y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Si elevación de enzimas hepáticas, repetir la analítica dentro de las 48 horas siguientes.
- **Suspender inmediatamente** el tratamiento si el paciente presenta signos o síntomas sugestivos de daño hepático o se observa un incremento de las enzimas hepáticas de 3 veces el LSN.
  - **Informar a los pacientes** sobre los síntomas sugestivos de daño hepático, y de que, en caso de que se presenten, busquen atención médica inmediata.

La AEMPS emitirá una nueva nota informativa en caso de que la decisión final del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) europeo modifique las recomendaciones arriba indicadas.

### DENOSUMAB (PROLIA®, XGEVA®): RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR E HIPOCALCEMIA

La osteonecrosis mandibular (ONM) y la hipocalcemia son reacciones adversas conocidas para denosumab, medicamento indicado en tratamiento de osteoporosis, tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata (PROLIA®) y prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos (XGEVA®).

La mayoría de los casos de **ONM** han ocurrido en pacientes con cáncer, aunque puede aparecer en pacientes en tratamiento para osteoporosis. Se han identificado factores de riesgo de ONM: tratamiento previo con bisfosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos, existencia de determinadas comorbilidades, hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y algunos tratamientos concomitantes (quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

El riesgo de **hipocalcemia** aumenta con el grado de insuficiencia renal del paciente. La mayoría de

los casos de hipocalcemia sintomática grave ocurren durante las primeras semanas de tratamiento y pueden manifestarse clínicamente con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, tetania, convulsiones y alteraciones del estado mental del paciente.

La AEMPS **recomienda**:

1. En relación con el riesgo de **osteonecrosis mandibular**:

- **Antes de iniciar tratamiento:**
  - Evaluar factores de riesgo.
  - Realizar revisión dental y tratamiento preventivo odontológico apropiado.
- **No administrar** a pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran cirugía, ni a pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía máxilo-facial previa.
- **Durante el tratamiento:**
  - **Evitar** en lo posible procedimientos dentales invasivos en pacientes con factores de riesgo.
  - **Informar** a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).
- **Si se desarrolla ONM durante el tratamiento**, se establecerá un plan terapéutico individualizado en estrecha colaboración con un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se considerará la pertinencia de interrumpir temporalmente el tratamiento con denosumab.

2. En relación con el riesgo de **hipocalcemia**:

- Antes de iniciar tratamiento, deberá **corregirse la hipocalcemia** preexistente.
- Todos los pacientes deberán recibir **suplementos adecuados de calcio y vitamina D**, especialmente aquellos que presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis.
- La **monitorización de los niveles de calcio** debe realizarse según los medicamentos (Prolia®/Xgeva®), la indicación y el tipo de paciente.

- o Antes de administrar la dosis inicial de Xgeva®, así como de cada dosis de Prolia®.
- o Dentro de las dos semanas siguientes a la administración de la dosis inicial en todos los pacientes tratados con Xgeva®, así como en aquellos tratados con Prolia® con riesgo de hipocalcemia (p. ej. pacientes con insuficiencia renal grave)
- o En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en aquellos casos donde esté clínicamente indicado.
- Indicar a los pacientes que **comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.**

**INTERFERONES BETA (AVONEX®, BETAFERON®, EXTAVIA®, REBIF®): RIESGO DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA Y SÍNDROME NEFRÓTICO**

En los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas se han recibido varios casos, tras cuya evaluación se ha concluido que el uso de interferones beta en pacientes con esclerosis múltiple puede asociarse con la aparición de microangiopatía trombótica (MAT), así como de síndrome nefrótico (SN) con nefropatías subyacentes. Su aparición puede ocurrir transcurridas varias semanas o incluso años desde el inicio del tratamiento. La mayoría de los casos de MAT se manifestaron como púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico.

Se recomienda a los profesionales sanitarios implicados en el seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con interferones beta:

- En relación con la **microangiopatía trombótica:**
  - o Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.
  - o En caso de un diagnóstico de

MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

- En relación con el **síndrome nefrótico:**
  - o Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.
  - o En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

**REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B SECUNDARIA A TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS**

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) puede ocurrir al inicio y en cualquier momento del tratamiento inmunosupresor, aunque es frecuente que suceda al final de éste, por el fenómeno de reconstitución inmunológica.

Se han descrito reactivaciones de este virus en tres grupos de pacientes: los sometidos a quimioterapia para **tumores sólidos y hematológicos**, los tratados con **inmunomoduladores o tratamientos biológicos** y los sometidos a inmunosupresión por **trasplante de órganos sólidos**.

Entre los medicamentos asociados a la reactivación del VHB se encuentran:

- Quimioterapia tradicional: ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo, gemcitabina, vinblastina, vincristina, etopósido, docetaxel, bleomicina, mitomicina, doxorubicina, epirubicina.
- Anticuerpos monoclonales: rituximab (frecuencia superior que con quimioterapia antineoplásica), ofatumumab, tocilizumab, ustekinumab, alemtuzumab.
- Anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab.
- Corticosteroides: dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona.

Se recuerda la necesidad de **realizar cribado de VHB** (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar tratamiento quimioterápico

o inmunosupresor y se aconseja **seguir las recomendaciones** establecidas por la *European Association for the Study of the liver* (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH):

- **Pacientes seronegativos para hepatitis B:** Vacunación.
- **Pacientes con HBsAg positivo o bien con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:** Prueba de detección de ADN viral y tratamiento con análogo de nucleótido hasta 12 meses después de finalizar la terapia inmunosupresora.
  - o En los pacientes con HBsAg positivo:
    - Si niveles de ADN en suero bajos (<2.000 UI/ml) y previsto tratamiento inmunosupresor durante periodo de tiempo corto: lamivudina.
    - Si niveles de ADN en suero elevados y/o previsto tratamiento inmunosupresor durante un largo periodo de tiempo: entecavir o tenofovir.
  - o En los pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:
    - Si niveles de ADN en suero detectables: la misma pauta que los pacientes con HBsAg positivo.
    - Si niveles de ADN en suero no detectables:
      - En general mediciones periódicas (entre 1 y 3 meses) de transaminasas y ADN, e iniciar tratamiento con un análogo de nucleótido cuando se inicie la reactivación del virus.
      - Pacientes con neoplasias hematológicas en tratamiento con rituximab y/o regímenes combinados en los que no se pueda garantizar realizar mediciones periódicas de ADN viral: Iniciar tratamiento con lamivudina.
- **Pacientes con trasplante de médula ósea o células madre con anti-HBc positivos:** Administrar un análogo de nucleótido, si bien el tiempo de tratamiento no está establecido.

- **En pacientes receptores de trasplante de hígado HBsAg negativos de donadores anti-HBc positivos:** Administrar un análogo de nucleótido de modo indefinido.

**BALANCE BENEFICIO-RIESGO DE BROMOCRIPTINA (PARLODEL®) COMO INHIBIDOR DE LA LACTANCIA: FAVORABLE EN LAS CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS**

Recientemente, el PRAC ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo de bromocriptina como inhibidor de la lactancia, iniciada como consecuencia de un incremento en la notificación de sospechas de reacciones adversas graves cardiovasculares, neurológicas y psiquiátricas en esta indicación. Se han analizado datos procedentes de notificación espontánea, de ensayos clínicos, de estudios observacionales y de la literatura científica.

El PRAC ha concluido que el balance beneficio-riesgo se mantiene favorable, respetando las siguientes condiciones:

- Únicamente debe utilizarse cuando la supresión de la lactación esté médicamente indicada y no de forma rutinaria para la supresión de la lactancia o el alivio de síntomas posparto como el dolor y tensión mamaria, para los que existen alternativas no farmacológicas o el uso de analgésicos.
- No se debe utilizar en mujeres con hipertensión arterial no controlada, trastornos hipertensivos del embarazo (eclampsia, pre-eclampsia o hipertensión durante el embarazo), hipertensión posparto, antecedentes de cardiopatía isquémica u otras patologías cardiovasculares graves, así como en aquellas con síntomas o antecedentes de

patología psiquiátrica severa.

- La tensión arterial de las pacientes debe vigilarse durante el tratamiento, en particular durante los primeros días.
- Si se presenta hipertensión arterial, dolor torácico o cefalea severa o mantenida indicativa de origen central, el tratamiento deberá suspenderse.

**RANELATO DE ESTRONCIO (▼OSSEOR®, ▼PROTELOS®): MEDICAMENTO DE DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO**

Como continuación a las Notas Informativas previas, la AEMPS informó de que los medicamentos que contienen ranelato de estroncio han sido calificados de Diagnóstico Hospitalario, desde el 1 de agosto de 2014 y recordó los cambios fundamentales en las condiciones de uso autorizadas:

- Sólo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. La decisión de utilizarlo debe realizarla un médico con experiencia en esta patología.
- No debe administrarse a pacientes que presenten o hayan presentado cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebro-vascular o que sufran hipertensión arterial no controlada. Si alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, deberá interrumpirse.
- Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente, valorando la pertinencia de iniciarlo o continuarlo.

**PARCHES TRANSDÉRMICOS DE FENTANILO: RIESGO DE EXPOSICIÓN ACCIDENTAL EN PERSONAS NO USUARIAS DE LOS PARCHES**

Pese a tratarse de un problema conocido, la información procedente de notificación espontánea a nivel mundial y en Europa indica que se siguen produciendo casos de este tipo por transferencia del parche de la persona que los utiliza a otra al estar en contacto directo y también por ingestión o aplicación accidental. Se han notificado varios casos graves, incluyendo alguno con desenlace mortal en niños. En consecuencia, **se recomienda** a los profesionales sanitarios:

- Insistir a los pacientes y cuidadores en la **lectura detenida de las instrucciones** del prospecto sobre aplicación, almacenamiento y eliminación de los parches.
- Advertir de que **si se transfiere accidentalmente** un parche a otra persona, dicho parche deberá ser retirado inmediatamente.
- **Para evitar la ingestión accidental**, particularmente por los niños, instar a los pacientes a elegir cuidadosamente el lugar de aplicación del parche y a comprobar la correcta adhesión del mismo, así como el lugar de almacenamiento de los parches (tanto de los ya utilizados hasta su correcta eliminación como de los aun no utilizados).
- Advertir de que los parches, una vez usados, deben ser doblados de manera que el lado adhesivo se adhiera sobre sí mismo y que, posteriormente, deben ser **desechados de manera segura**.

La AEMPS ha publicado en paralelo una nota con recomendaciones para los pacientes.

**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](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](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)

**Suscripción gratuita en:**

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

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