

Índice

1. Síndrome Serotoninérgico: linezolid, opiáceos y trazodona
2. Trazodona, un antidepresivo sedante
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

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

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

Comité de Redacción:

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

Síndrome Serotoninérgico: Linezolid, opiáceos y trazodona

1

El síndrome serotoninérgico es una reacción adversa dosis dependiente, generalmente notificada en el contexto de una interacción farmacológica o de una sobredosificación, intencionada o no¹.

Al ser una reacción adversa dosis dependiente permite la posibilidad de instaurar actividades de minimización de riesgos, para prevenir su aparición o para evitar la evolución a los casos más graves, con riesgo vital.

El síndrome serotoninérgico plantea dos problemas fundamentales. El primero, el diagnóstico precoz del cuadro, para lo cual se necesita tenerlo siempre presente cuando se utilizan medicamentos que aumentan la actividad serotoninérgica. En segundo lugar, el conocimiento de la farmacología de medicamentos en los que el

incremento de serotonina no es el principal mecanismo por el cual ejercen su efecto terapéutico, por tanto es más difícil tenerlos en mente a la hora de evitar interacciones o de realizar el diagnóstico precoz de síndrome serotoninérgico.

El diagnóstico de síndrome serotoninérgico es clínico y se suelen utilizar las reglas de decisión de Hunter o los más clásicos criterios diagnósticos de Stembach. Parte de la clínica del síndrome serotoninérgico es común a la del Síndrome Anticolinérgico, al Síndrome Neuroléptico Maligno y a la Hipertermia Maligna, por lo que una anamnesis farmacológica precisa, incluidas las fechas de inicio y modificación de las dosis de los medicamentos y del inicio de los signos y síntomas será fundamental, porque no es

TABLA 1. Características de los casos de Síndrome Serotoninérgico en la base FEDRA (hasta el 19/04/2016)

Características de los casos/notificaciones	Nº casos/nº de notificaciones*
Sexo (<i>Femenino</i> %)	46 (50%)
Edad (<i>mediana (Rango)</i>)	70 (21 meses-90 años)
Grupo de Edad (<i>Ancianos</i> %)	51 (55,4%)
Gravedad (<i>mortal</i> %)	11 (11,8%)
Tipo de Notificación (<i>Espontánea</i> %)	81 (87%)
Otros Problemas de Salud	
<i>Depresión</i>	44
<i>NC</i>	18
<i>Dolor</i>	14
<i>Infección</i>	11
<i>Hipertensión</i>	9
<i>Enfermedad de Parkinson</i>	6
<i>Agitación</i>	5
<i>Ansiedad</i>	5
<i>Diabetes mellitus</i>	4
Origen de la notificación* (<i>TAC</i> %)	43 (40%)
Publicado como "caso" en revistas científicas* (<i>n</i> %)	27 (25%)
Madrid (<i>n</i> %)	23 (25%)
TOTAL	93/107*

*Un caso puede ser notificado por un profesional sanitario o ciudadano al SEFV y el mismo caso, por el mismo u otro profesional o ciudadano, al TAC, o publicarse y el TAC también lo envía al SEFV. Las características del caso se analizan frente a los 93 casos, las de origen de la notificación frente a las 107 notificaciones. NC: No consta ningún otro problema de salud en la notificación. TAC: Laboratorio Titular de la Autorización de Comercialización. SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia.

infrecuente que los primeros síntomas, en especial la agitación y la confusión, provoquen que se instaure tratamiento farmacológico que puede complicar el diagnóstico diferencial. También hay que descartar sepsis, meningoencefalitis, golpe de calor, feocromocitoma, porfiria, crisis hipertiroidea y estatus epiléptico no convulsivo, entre otros. De ellos, en el entorno intrahospitalario, es la sospecha de sepsis la que quizás pueda retrasar más el diagnóstico de un síndrome serotoninérgico^{2,3}.

En los cuatro primeros meses de este año el Centro de Farmacovigilancia de Madrid ha recibido tres notificaciones espontáneas de síndrome serotoninérgico, uno de ellos con desenlace mortal, que tenían en común la interacción de linezolid con otros medicamentos cuyo uso produce un incremento de serotonina. En un caso con paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otro caso con trazodona, un antidepresivo, y metadona, un opiáceo, y el último caso con hidroxicina, un antihistamínico de primera generación.

En este Boletín RAM se revisan todas las notificaciones de Síndrome Serotoninérgico recogidas en la base de Farmacovigilancia Española de Reacciones Adversas (FEDRA). También se analiza si los medicamentos implicados aparecen o no en la lista publicada recientemente por la FDA, recordando los medicamentos que incrementan los niveles de serotonina y por tanto que pueden ocasionar, por sí solos o en interacción, un síndrome serotoninérgico⁴.

Hasta agosto de 2007 en el Sistema Español de Farmacovigilancia, como en la mayoría de los sistemas de farmacovigilancia de los países colaboradores con el Programa de Monitorización de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se utilizaba el diccionario de términos de reacciones adversas de la OMS, conocido por sus siglas como WHO-ART. En agosto de 2007 se migraron todos los términos médicos de la base española al Diccionario de Términos Médicos para Actividades Regulatorias

(MedDRA), al igual que en el resto de países europeos. El síndrome serotoninérgico es un término preferente (PT) recogido en MedDRA que no lo estaba en WHO-ART. En FEDRA hasta el 19/04/2016 están recogidos 93 casos de síndrome serotoninérgico, tres notificados antes de agosto de 2007 pero recodificados en seguimientos posteriores. Los 93 casos han sido notificados en 107 ocasiones. En la tabla 1 aparecen recogidas las características de los casos notificados.

En 47 casos el único término recogido es el de síndrome serotoninérgico, en la Tabla 2 se recogen el resto de términos codificados en los 46 casos restantes, en los que se ha recogido síndrome serotoninérgico y la clínica que presentó el paciente.

Tres casos se han producido en el contexto de una sobredosis, los tres con venlafaxina, uno además tomó dosis supratrapéuticas de bupropion. En la tabla 3 aparecen recogidos los medicamentos sospechosos de haber producido el síndrome serotoninérgico, por sí mismos o en interacción con otros. En 51 (55%) casos se ha considerado que el síndrome serotoninérgico ha sido resultado de una interacción farmacológica.

En 79 (85%) de los casos el medicamento sospechoso es un antidepresivo, en 43 (46%) es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. El siguiente grupo en frecuencia es el de Otros Antibacterianos, y todos los casos son debidos a linezolid, 18 (19,4%). El siguiente grupo son los opiáceos, seguido de los antipsicóticos y después los dopaminérgicos. Aunque en las notificaciones en las que hay dopaminérgicos están como sospechosos levodopa o carbidopa, en todos estos casos está también como sospechoso un inhibidor de la monoamino oxidasa B.

El linezolid es el medicamento con el que más casos se han notificado; en 16 se ha considerado que ha sido en interacción, en 7 casos con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, en 5 con otro antidepresivo y en 4 con otros medicamentos

TABLA 2. Signos y síntomas recogidas en las notificaciones de sospecha de Síndrome Serotoninérgico en FEDRA

HLGT/HLT/PT	N = 46
Trastornos neurológicos NCOC	14
Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	2
<i>Alteración del equilibrio</i>	1
<i>Nistagmus</i>	1
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	6
<i>Estupor*</i>	1
<i>Nivel de conciencia disminuido*</i>	4
<i>Somnolencia</i>	1
Anormalidades del habla y del lenguaje	1
<i>Lenguaje lento</i>	1
Reflejos anormales	2
<i>Hiperreflexia*</i>	2
Signos y síntomas neurológicos NCOC	5
<i>Clonus*</i>	1
<i>Mareo</i>	1
<i>Mioclono*</i>	3
<i>Respuesta lenta a los estímulos</i>	1
Trastornos musculares	9
Anormalidades del tono muscular	3
<i>Rigidez de nuca</i>	1
<i>Rigidez muscular</i>	2
Miopatías	6
<i>Rabdomiolisis**</i>	6
Delirio (incl estados confusionales)	7
Confusión y desorientación	6
<i>Desorientación*</i>	1
<i>Estado confusional*</i>	6
Delirios	1
<i>Delirio</i>	1
Trastornos de la temperatura corporal*	7
Temperatura corporal alterada	3
<i>Hipertermia</i>	2
<i>Hipertermia maligna</i>	2
Trastornos febriles	5
<i>Pirexia</i>	5
Trastornos del movimiento (incl parkinsonismo)	7
Discinesias y trastornos del movimiento NCOC	1
<i>Balismo</i>	1
Temblor (excl congénito)	6
<i>Temblor*</i>	6
Trastornos renales (excl nefropatías)	6
Insuficiencia y deterioro renales**	6
<i>Fallo renal</i>	1
<i>Lesión renal aguda</i>	5
Arritmias cardíacas	5
Arritmias supraventriculares	1
<i>Taquicardia sinusal</i>	1
Arritmias ventriculares y parada cardíaca	2
<i>Parada cardíaca</i>	1
<i>Taquicardia ventricular</i>	2
Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	2
<i>Taquicardia</i>	2
Crisis epilépticas (incl subtipos)**	5
Crisis tónico-clónicas generalizadas	2
<i>Crisis tónico-clónica generalizada</i>	2
Crisis y trastornos convulsivos NCOC	3
<i>Crisis</i>	3
<i>Estatus epiléptico</i>	1
Trastornos neuromusculares*	3
Tono muscular abnormal	1
<i>Miotonía</i>	1
Trastornos neuromusculares NCOC	2
<i>Contracciones musculares involuntarias</i>	2

* Criterios de Steimbach, se requieren 3 signos o síntomas de los 10 incluidos en los criterios diagnósticos.
 **Criterios presentes en los casos muy graves. NCOC: No contemplado en otros conceptos. HLGT/HLT: Términos Agrupados de Nivel Alto/ Términos de Nivel Alto de MedDRA

TABLA 3. Medicamentos sospechosos de producir, sólo o en interacción, Síndrome Serotoninérgico en las notificaciones de FEDRA

Medicamento*	N
Antidepresivos	79
Inhibidores de la recaptación de serotonina*	43
ESCITALOPRAM	12
FLUOXETINA	10
PAROXETINA	9
SERTRALINA	7
CITALOPRAM	4
FLUVOXAMINA	1
Otros Antidepresivos*	39
DULOXETINA	15
VENLAFAXINA	14
MIRTAZAPINA	7
TRAZODODONA	6
BUPROPIÓN	2
Inhibidores no selectivos de la serotonina*	3
IMIPRAMINA	2
CLOMIPRAMINA	2
Otros Antibacterianos	18
Otros antibacterianos	18
LINEZOLID*	18
Opioides*	12
Otros opioides	11
TRAMADOL	10
TAPENTADOL	1
Derivados de la fenilpiperidina	2
FENTANILO	1
PIPERIDINA	1
Antipsicóticos	10
Derivados de la Butirofenona	5
HALOPERIDOL	5
Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas	2
OLANZAPINA	1
QUETIAPINA	1
Benzamidas	1
SULPIRIDA	1
Litio	2
LITIO	2
Agentes Dopaminérgicos	6
Inhibidores de la monoaminoxidasa B*	6
RASAGILINA	5
SELEGILINA	1
Propulsivos	3
Propulsivos	3
METOCLOPRAMIDA*	3

Clasificación ATC, nivel 3, 4 y 5. *Incluidos en la lista de medicamentos que aumentan serotonina publicada por la FDA⁴

(metoclopramida 2, hidroxicina 1 y petidina 1). En uno de los casos en los que se notifica síndrome serotoninérgico con linezolid por sí sólo, constan los medicamentos concomitantes y de ninguno se conoce que altere los niveles de serotonina.

La interacción para producir síndrome serotoninérgico se puede producir también con alimentos o con plantas, hay un caso notificado con triptófano y otro caso con hierba de San Juan.

En FEDRA aparecen como sospechosos de producir

síndrome serotoninérgico varios medicamentos de los que no se conoce que aumenten los niveles de serotonina (por aumentar su producción, su liberación, disminuir la recaptación o disminuir su metabolismo) o que la FDA no incluyó en la lista recién publicada de medicamentos con potencial de producir síndrome serotoninérgico, sólo o en interacción⁴.

Son de destacar los 10 casos en los que se ha incluido a un antipsicótico. Los 10 en interacción, en 9 casos con un antidepresivo y en 2 casos con tramadol. Los dos con tramadol, además están como sospechosos un IMAO-B (rasagilina) y trazodona (un antidepresivo con actividad serotoninérgica dual). Uno de los casos en los que figura un antidepresivo (duloxetina) además figura linezolid (antibiótico con actividad IMAO sin efecto antidepresivo). La falta de precisión en las fechas de inicio de tratamiento hace difícil valorar si el antipsicótico se añadió para tratar ya algún síntoma de inicio de síndrome serotoninérgico.

En dos casos el antipsicótico es litio. Aunque no está del todo claro el mecanismo por el que el litio produce síndrome serotoninérgico y no aparece en su ficha técnica, en algunas revisiones sí que aparece entre los medicamentos que pueden producir síndrome serotoninérgico⁵.

En las notificaciones de FEDRA no aparecen cuadros de síndrome serotoninérgico asociados a ondansetrón, granisetron o cualquier otro antiemético inhibidor de receptores de serotonina, pero sí se han notificado 3 casos con metoclopramida, antiemético que sí tiene recogido en su ficha técnica que puede producir síndrome serotoninérgico en combinación con ISRS.

ASPECTOS CLAVE

- Evitar en la medida de lo posible la combinación de medicamentos que aumentan los niveles de serotonina

Bibliografía

- Abadie, D et al. Serotonin Syndrome. Analysis of Cases Registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35: 382-388
- Nordstrom, K et al. Psychiatric emergencies for clinicians: emergency department Management of serotonin syndrome. *The Journal of Emergency Medicine* 2016; 50 (1): 89-91.
- Ables, A. Prevention, Diagnosis, and Management of Serotonin Syndrome. *American Family Physician* 2010; 81(9): 1139- 1142
- Safety Announcement 3-22-2016. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes. En <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm>. Consultado el 12/05/2016
- Hall, M. Serotonin syndrome. *Australian Prescriber* 2003; 26(3):62-63

- Al añadir a un medicamento que aumenta los niveles de serotonina otro que también produce ese efecto, vigilar en los primeros días la aparición de síntomas o signos de síndrome serotoninérgico e informar al paciente
- Si el paciente recibe combinaciones de medicamentos que aumentan los niveles de serotonina y se va a subir la dosis de alguno de ellos, vigilar los primeros días la aparición de síntomas o signos de síndrome serotoninérgico e informar al paciente
- Si se notifica al Centro de Farmacovigilancia un síndrome serotoninérgico, incluir los signos/síntomas que presentó el paciente, ya que el diagnóstico se realiza en función de la presencia o no de un número concreto de estos y porque la presencia de algunos signos o síntomas ayudan a evaluar el nivel de gravedad
- Las combinaciones que más frecuentemente se notifican asociadas a síndrome serotoninérgico en España son antidepresivos (todos en mayor o menor medida pueden elevar los niveles de serotonina, incluida la trazodona), opiáceos (incluido el tramadol), el antibiótico linezolid y los IMAO-B, utilizados en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Trazodona, un antidepresivo sedante

La trazodona es un antidepresivo sedante autorizado en España desde 1973, con un mecanismo de acción dual serotoninérgico: en presinapsis es inhibidor de la recaptación de serotonina y en postsinapsis antagonista de los receptores de 5-HT_{2a}. Según la Ficha Técnica, la actividad sedante se basa presumiblemente en su relativa alta afinidad antagonista por el receptor central α_1 y su relativa baja afinidad antagonista por los receptores H₁. A pesar de su efecto antidepresivo y ansiolítico, tiene propiedades prosexuales (promueve la libido y la potencia eréctil), por un mecanismo de acción todavía no bien conocido. El mecanismo, tanto a nivel periférico como central, antiserotoninérgico y anti α_1 y α_2 adrenérgico todavía está en discusión. No tiene afinidad significativa por los receptores β -adrenérgicos, histaminérgicos H₂, dopaminérgicos ni colinérgicos y su metabolito activo mCPP (m-clorofenil piperazina) es un agonista no específico de la serotonina¹.

Su indicación autorizada es el tratamiento en adultos de los episodios depresivos mayores y de los estados mixtos de depresión y ansiedad, con o sin insomnio secundario. La dosis inicial es de 100-150 mg al día administrados en dosis divididas después de las comidas, o en dosis única al acostarse, que se debe aumentar en 50 mg al día cada 3 ó 4 días hasta llegar a la dosis terapéutica efectiva óptima. La dosis máxima es de 400 mg al día y en pacientes hospitalizados puede llegarse a 600 mg al día administrados en dosis divididas. En ancianos se comienza con dosis más bajas (50-100 mg) y no suelen excederse los 300 mg al día, evitando dosis únicas superiores a 100 mg, pues el aclaramiento y la excreción del medicamento son más lentos en estos pacientes, probablemente por la reducción de la actividad hepática relacionada con la edad¹. Todas las presentaciones comercializadas contienen comprimidos fraccionables de 100 mg. Por sus características, en diversos países se ha ido incrementando su uso para el tratamiento del insomnio, generalmente a dosis menores que la indicada para el tratamiento de la depresión. En las guías se recoge su empleo en el insomnio, junto con el de otros antidepresivos sedantes, con nivel de evidencia B: *No hay suficiente evidencia para recomendar la utilización, hasta obtener resultados de estudios a largo plazo,*

recomendándose su uso en caso de depresión o de comorbilidad con un Síndrome Ansioso-Depresivo^{2,3}. En Estados Unidos su prescripción para el tratamiento de la depresión fue disminuyendo a lo largo de la década de los 90, mientras que paralelamente se iba incrementando su uso fuera de indicación en insomnio, llegando a ser el medicamento más prescrito para esta indicación hasta que en el año 2001 fue superado por el zolpidem, quedando en segundo lugar⁴. En España el incremento en el uso de trazodona es muy llamativo, pues pese a llevar comercializado más de 40 años ha registrado un aumento sostenido de su consumo, pasando de 0,23 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) en el año 2000, a 2,39 DHD en 2013, diez veces más⁵.

En el tratamiento del insomnio se utiliza a dosis consideradas subterapéuticas para la depresión, 100 mg al día en toma nocturna, o incluso menos. Un estudio de búsqueda de dosis llevado a cabo en pacientes con depresión encontró efectos sobre los trastornos del sueño a dosis de 50 a 100 mg al día, siendo más efectiva la dosis de 100 mg. No se ha estudiado la dosis eficaz en insomnio en pacientes sin depresión⁴.

En una revisión de los 18 estudios realizados en humanos y publicados entre 1980 y 2003 en inglés se concluyó que los datos que apoyan

el amplio uso de la trazodona en el insomnio son mínimos, pues sólo un estudio se había realizado en pacientes no deprimidos, los tamaños muestrales eran pequeños (especialmente en los pocos estudios que empleaban medidas polisomnográficas, que incluyeron entre 6 y 17 pacientes), la duración generalmente era corta (entre 1 noche y 6 semanas), muchos carecían de grupo control o era inadecuado y la metodología estadística no siempre se consideró adecuada⁴.

DATOS EN FEDRA

En la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA, a 6/5/2016 figuran 409 notificaciones espontáneas en las que se considera la trazodona como sospechosa de haber producido la reacción adversa, por sí misma (375) o en interacción (34 notificaciones).

Como puede verse en la Tabla 1, los casos notificados corresponden con mayor frecuencia a pacientes ancianos, más mujeres que hombres, se consideran graves el 30% y la indicación más frecuentemente recogida se relaciona con trastornos depresivos, seguida del insomnio y de la ansiedad, no consta en el 30% de los casos. Llama la atención que en las 298 (73%) notificaciones en las que figura la dosis de trazodona predominan las dosis bajas, teóricamente infraterapéuticas como dosis de mantenimiento en las indicaciones autorizadas, pues el 90%

TABLA 1. Características generales de las notificaciones espontáneas de trazodona

Características de los casos	Nº casos n (%)
Sexo (<i>Femenino</i>)	281 (69%)
Edad [<i>Mediana (Rango)</i>]	69 (19-98 años)
Grupo de Edad (<i>Ancianos</i>)	218 (53,3%)
Gravedad	
<i>Graves</i>	123 (30%)
<i>Mortal</i>	3 (0,7%)
Indicación de la trazodona	
<i>Depresión y trastornos depresivos</i>	137 (33,5%)
<i>Insomnio y trastornos del sueño</i>	66 (16,1%)
<i>Ansiedad</i>	24 (5,9%)
<i>Trast. de adaptación con ansiedad y/o depresión</i>	9 (2,2%)
<i>Demencias</i>	9 (2,2%)
<i>Otros</i>	40 (9,8%)
<i>No consta</i>	124 (30,3%)
Dosis diaria de trazodona (mg)	
≤ 50	94
>50 y ≤ 100	173
150	13
200-300	16
500	1
5.000*	1
Sospecha de interacción	34 (8%)
Madrid (n %)	47 (11,5%)
TOTAL	409

*Notificado como Sobredosis

de los casos en los que consta, los pacientes recibieron dosis iguales o inferiores a 100 mg al día, lo que corresponde al 65% del total de casos notificados. Esto podría relacionarse con la elevada proporción de ancianos, o con que frecuentemente su empleo se relacione con trastornos del sueño, independientemente de que se trate de enfermos con depresión o no, pues además de la trazodona en 34 notificaciones figura al menos otro antidepressivo como sospechoso por sí mismo, en 21 figuran uno o más antidepressivos en interacción y en otras 21 constan como concomitantes no sospechosos.

En los 34 casos comunicados como sospecha de interacción con trazodona figuran 71 medicamentos, en 23 de ellos se recoge más de un medicamento sospechoso de interactuar con trazodona, en algunos casos incluso del mismo grupo terapéutico. Los más frecuentes, como puede verse en la Tabla 2, son los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central: antidepressivos (23 medicamentos en 21 notificaciones), antipsicóticos (13 en 10 notificaciones) y ansiolíticos (7 en 6 notificaciones).

Tabla 2. Medicamentos en interacción con trazodona

MEDICAMENTOS EN INTERACCIÓN	N
ANTIDEPRESIVOS	21
ISRS	15
Fluoxetina	5
Citalopram	4
Sertralina	3
Escitalopram	2
Paroxetina	1
Otros antidepressivos	7
Venlafaxina	3
Duloxetina	2
Mirtazapina	2
Desvenlafaxina	1
Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	1
Amitriptilina	1
ANTIPSIKÓTICOS	10
Quetiapina	6
Olanzapina	3
Risperidona	1
Aripiprazol	1
Haloperidol	1
Tiaprida	1
ANSIOLÍTICOS	6
Lorazepam	3
Alprazolam	2
Bromazepam	1
Diazepam	1
ANTIPIKÉPTICOS	3
Carbamazepina	1
Valpromida	1
Levetiracetam	1
ANTIDEMENCIA	3
Donepezilo	2
Memantina	1
ANTIBIÓTICOS	3
Linezolid	2
Levofloxacino	1
OPIACEOS	2
Tramadol	1
Metadona	1

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas con Trazodona: HLT más frecuentes

HLT	N	HLT	N
Signos y síntomas neurológicos NCOC	65	Trastornos de la erección y de la eyaculación	11
Mareo	60	Priapismo	11
Presíncope	3	Disfunción eréctil	1
Mioclono	2	Síntomas vesicales y uretrales	10
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	41	Incontinencia urinaria	6
Somnolencia	26	Polaquiuria	2
Síncope	9	Retención urinaria	2
Sedación	2	Espasmo vesical	1
Nivel de conciencia disminuido	2	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	10
Fluctuación de la conciencia	1	Anormalidades del habla y del lenguaje	10
Pérdida de conciencia	1	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	9
Síntomas de ansiedad	32	Hepatitis aguda	3
Nerviosismo	18	Hepatitis	3
Agitación	11	Hepatitis fulminante	1
Ansiedad	7	Hepatitis autoinmunitaria	1
Trastornos asténicos	27	Hepatitis crónica persistente	1
Cefaleas NCOC	27	Anormalidades de la respiración	9
Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	26	Disnea	5
Sequedad oral y alteración de la saliva	23	Síndrome de apnea del sueño	2
Boca seca	22	Depresión respiratoria	1
Hipersecreción salival	1	Apnea	1
Confusión y desorientación	22	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	9
Estado confusional	17	Estreñimiento	6
Desorientación	5	Hipomotilidad gastrointestinal	1
Edema NCOC	18	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1
Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño (Insomnios)	15	Dilatación gástrica	1
Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	15	Síntomas y signos cardíacos NCOC	8
Ataxia	8	Palpitaciones	8
Alteración del equilibrio	7	Diarrea (excl infecciosa)	8
Alteraciones de la percepción (alucinaciones)	14	Diarrea	8
Síntomas y signos del oído interno	14	Parestesias y disestesias	8
Vértigo	13	Parestesia	8
Acúfenos	1	Discinesias y trastornos del movimiento NCOC	7
Trastornos vasculares hipotensivos (hipotensiones)	13	Hiperactividad psicomotora	3
Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	12	Discinesia	2
Taquicardia	9	Hormigueo	1
Bradicardia	2	Acatisia	1
Arritmia	2	Torpeza	1
Temblor (excl congénito)	12	Bradicinesia	1
Tono muscular abnormal	11	Síntomas y signos dispépticos	6
Síndrome neuroléptico maligno	5	Malestar epigástrico	2
Síndrome serotoninérgico	4	Dispepsia	4
Hipotonía	2	Anomalías sensitivas NCOC	6
Desequilibrio del metabolismo del sodio (Hipopotremias)	11	Disgeusia	5
Prurito NCOC	11	Síndrome de la pierna inquieta	1

NCOC: No contemplado en otros conceptos. HLT: Términos de Nivel Alto de MedDRA

En los 409 casos se notifican 801 reacciones adversas, la mayor parte conocidas, aunque de frecuencia no recogida en la ficha técnica, en la que figura que la frecuencia de las reacciones adversas no puede estimarse a partir de los datos disponibles, posiblemente por tratarse de un medicamento antiguo y no disponerse de ensayos clínicos o metanálisis que lo permitan. En las notificaciones al SEFV predominan las alteraciones de sistema nervioso central, muchas de ellas relacionadas con somnolencia, confusión y disminución del nivel de conciencia, mereciendo especial mención los síncope, presíncope y trastornos hipotensivos, los 11 casos de priapismo, posiblemente en relación con propiedades alfa bloqueantes, los 22 casos de boca seca, aunque una de sus supuestas ventajas es la falta de efectos anticolinérgicos, los 11 casos de hiponatremia y, por su gravedad,

los 5 casos de síndrome neuroléptico maligno y 4 de síndrome serotoninérgico. En la tabla 3 se pueden observar los Términos de Alto Nivel (HLT- High Level Term) más frecuentemente notificados con sus Términos Preferentes (PT- Preferred Term) correspondientes.

Las sospechas de reacciones adversas notificadas con trazodona parecen corresponder en gran proporción a su uso como hipnótico, independientemente de que se trate o no de pacientes con depresión o ansiedad. Cuando se utiliza trazodona en pacientes ancianos que reciben simultáneamente otros medicamentos, especialmente aquellos con acción sobre el sistema nervioso central, es importante revisar sus posibles interacciones y estar atento para, en su caso, identificar tempranamente la aparición de reacciones adversas.

Bibliografía

1. Ficha técnica española, disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/78762/FichaTecnica_78762.html
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_465_Insonnio_Lain_Entr_compl.pdf
3. Guía Clínica de Insomnio primario. Fistera.com
4. Mendelson WB. A Review of the Evidence for the Efficacy and Safety of Trazodone in Insomnia. *J Clin Psychiatry* 66;4: 469-476
5. MSSSI. Informe de Utilización de Medicamentos U/AD/V1/14012015 Utilización de medicamentos antidepressivos en España durante el periodo 2000-2013, <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepressivos-2000-2013.pdf>

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Aflibercept (▼Zaltrap): riesgo de osteonecrosis mandibular asociado a su administración (Nota informativa MUH (FV), 4/2016 y carta de seguridad para profesionales sanitarios).

Zaltrap está indicado, en combinación con una pauta quimioterápica de irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico, en adultos con cáncer colorrectal metastásico que es resistente a, o ha progresado, después de un régimen con oxaliplatino.

El principio activo de Zaltrap es aflibercept, una proteína de fusión recombinante que actúa bloqueando la activación de los receptores VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y la proliferación de células endoteliales, inhibiendo así el crecimiento de nuevos vasos que proporcionan oxígeno y nutrientes a estos tumores.

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes en tratamiento con aflibercept (Zaltrap). En varios de los casos de ONM notificados existían factores de riesgo asociados para el

desarrollo de ONM tales como el uso concomitante de bifosfonatos intravenosos, o la realización de procedimientos dentales invasivos.

Tras la evaluación realizada al respecto, y teniendo en cuenta, además de los datos procedentes de estos casos de notificación espontánea, los obtenidos a partir de ensayos clínicos, de la literatura científica y el efecto de clase potencial de los agentes antiangiogénicos que bloquean el VEGF, se ha considerado que la asociación causal entre la administración de aflibercept y la aparición de ONM es plausible.

En base a ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- Considerar el riesgo de desarrollo de ONM en pacientes en tratamiento con Zaltrap, especialmente en aquellos pacientes en los que además se hayan administrado bisfosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.

- aconsejar al paciente que se realice antes de iniciar tratamiento con Zaltrap un examen dental y mantenga un cuidado dental preventivo apropiado.

- Evitar en la medida de lo posible procedimientos dentales invasivos en los pacientes tratados con Zaltrap que previamente hayan recibido o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos.

- Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas e indicarles que comuniquen inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).

Corticoides inhalados: revisión sobre el riesgo de neumonía asociado a su administración para el tratamiento de la EPOC (Nota informativa MUH (FV), 6/2016)

Recientemente ha concluido la revisión que el Comité para la

Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) estaba llevando a cabo acerca del riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados en pacientes con EPOC.

Los resultados de la evaluación han sido los siguientes:

- Los datos procedentes tanto de los estudios observacionales como de ensayos clínicos y de metaanálisis de ensayos clínicos confirman que en los pacientes con EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados existe un incremento del riesgo de desarrollar neumonía.
- En relación con el riesgo de neumonía, deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo conocidos como tabaquismo, edad más avanzada, menor índice de masa corporal y severidad de la EPOC.
- En cualquier caso, la relación beneficio riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable.
- Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente.
- La variabilidad entre los diferentes estudios así como las incertidumbres metodológicas de algunos de ellos no permiten concluir que exista diferencia en la magnitud del riesgo entre los diferentes corticoides inhalados.

Los corticoides inhalados autorizados en la Unión Europea para el tratamiento de la EPOC son: beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, budesonida y flunisolida.

Idelalisib (▼Zydelig®): restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación

europea del balance beneficio-riesgo (Nota informativa MUH (FV), 5/2016 y carta de seguridad para profesionales sanitarios).

Los resultados preliminares de tres ensayos clínicos realizados con idelalisib mostraron un aumento de la mortalidad en el grupo de pacientes tratado frente al grupo control. Estas muertes estaban relacionadas con infecciones graves.

Se han interrumpido todos los ensayos clínicos y se han establecido unas medidas de restricción de uso. No se iniciarán tratamientos nuevos en la indicación de primera línea en leucemia linfocítica crónica en pacientes con determinadas mutaciones, ni se iniciarán tratamientos en pacientes con infección sistémica en curso. A los pacientes que estaban en tratamiento con idelalisib, se les exigirán controles periódicos para evitar estas infecciones graves y se les administrará tratamiento profiláctico para prevenir infecciones pulmonares.

Inhibidores de SGLT2: actualización de las recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética durante el tratamiento (Carta de seguridad para profesionales sanitarios)

Tal y como ya hiciera la AEMPS en la nota informativa del pasado mes de febrero (MUH (FV), 2/2016), los titulares de autorización de comercialización de los inhibidores de SGLT2 han informado sobre las últimas recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con estos inhibidores.

Resumen de las recomendaciones actualizadas

- Se debe considerar el riesgo de cetoacidosis diabética ante la aparición de síntomas no específicos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva,

dificultad para respirar, confusión, cansancio inusual o somnolencia. Los prescriptores deben informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la acidosis metabólica e indicarles que busquen atención médica inmediatamente si los presentan.

- En pacientes con sospecha o diagnóstico de cetoacidosis diabética, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse inmediatamente.
- No se recomienda el restablecimiento del tratamiento con inhibidores de SGLT2 en pacientes que hayan experimentado previamente cetoacidosis diabética a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante.
- Se debería interrumpir el tratamiento en pacientes que hayan sido hospitalizados para procedimientos de cirugía mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 podría restablecerse una vez que la enfermedad del paciente se haya resuelto.

Natalizumab (▼Tysabri): actualización de las medidas para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (Carta de seguridad para profesionales sanitarios)

El uso de natalizumab se ha asociado a un incremento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ser mortal o producir discapacidad grave (ver nota informativa MUH (FV), 1/2016). Un diagnóstico precoz de LMP se asocia con un mejor pronóstico de la enfermedad. En esta comunicación se establecen recomendaciones para los pacientes con alto riesgo de desarrollar LMP. Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos que presenten anticuerpos anti VJC, han sido tratados durante más de 2 años con natalizumab y han recibido tratamiento con un inmunodepresor previamente. A estos pacientes se les realizarán RM cerebrales más frecuentes (3-6 meses).

Las notas informativas completas están disponibles en:

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

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

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

Puede suscribirse a la información de seguridad en:

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

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos sujetos a seguimiento adicional, 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
Sudir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica
Dir. Gral. de Inspección y Ordenación
C/ Espronceda, 24 - 4ª Planta - 28003 MADRID - Tfno. 91 370 2809/17 - Fax 91 335 2560
Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>
Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)
Dep Legal M-17811-1993

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>

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.