

Índice

1. Tuberculosis por medicamentos
2. MRAM. Pestaña de reacción adversa
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



MRAM: Nuevo módulo para notificar en AP-Madrid, HHIS, SELENE, MUP

1992 - 2023

Ya no se edita versión impresa del Boletín RAM

Suscripción a versión electrónica gratuita en:

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

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



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Comité de Redacción:

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

Tuberculosis por medicamentos

1

En la Comunidad de Madrid en 2023 se notificaron 580 casos de tuberculosis, que supone una tasa de incidencia anual registrada de 8,59 casos por 100.000 habitantes. Casi el 61% se produjeron en personas nacidas fuera de España, la tasa en nacidos en España es de 4,26 casos por 100.000 habitantes. La inmunodepresión es la segunda situación de riesgo asociada a la tuberculosis, en el 16,7% de los casos detectados en 2023, de ellos el 47,4% son pacientes de 45-64 años de edad, el 25% de 25-44 y el 25% son >64 años de edad. En los estudios de contactos el 20,8% están infectados y el 4% están enfermos, el porcentaje de infectados llega al 34,3% de los contactos convivientes¹. Esta incidencia es similar a la de España en 2023, por lo que seguimos entre los países de baja incidencia a nivel mundial y en la Unión Europea².

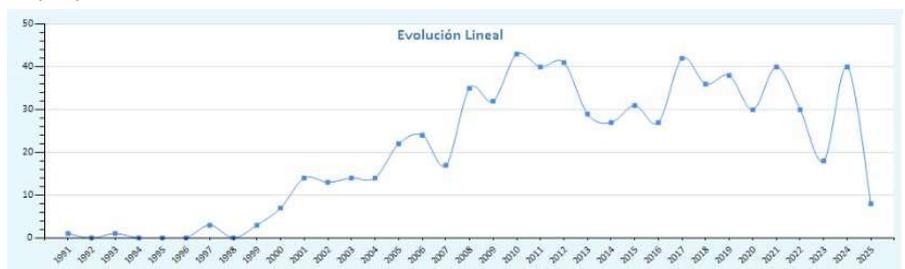
La infección tuberculosa latente es el estado de respuesta inmune persistente a la estimulación por antígenos del *Mycobacterium tuberculosis* sin evidencia de manifestaciones clínicas de enfermedad tuberculosa activa. En los países de baja incidencia de tuberculosis, los que la incidencia es inferior a 10 casos por 100.000 habitantes, la mayoría de los casos incidentes de tuberculosis son reactivaciones de infección tuberculosa latente. Por ese motivo, la identificación de la infección tuberculosa latente en personas con patologías y condiciones de riesgo específicas es uno de los objetivos del Plan de Prevención y Control de la

Tuberculosis, que tiene como objeto prevenir la progresión a enfermedad. Entre un 5 a 10% de las personas con infección tuberculosa desarrollarán enfermedad activa a lo largo de su vida, habitualmente en los cinco primeros años, pero el estado inmunitario es el factor más importante en el riesgo de progresión de infección tuberculosa a enfermedad tuberculosa³.

Por tanto, entre los pacientes a los que se debe realizar valoración de la exposición a tuberculosis y diagnóstico de infección se encuentran los que "inician terapias biológicas o inmunosupresoras". La prueba de la tuberculina según la técnica de Mantoux y el ensayo IGRA (Interferon_Gamma Release Assay) pueden usarse para identificar la infección. Los ensayos IGRA disponibles son más sensibles que la prueba de tuberculina en inmunodeprimidos y más específicos en población vacunada con BCG o infectada por micobacterias no tuberculosas. Se asume en la práctica que una persona está infectada si presenta positividad a alguna de estas pruebas. En todos los casos en que se diagnostique infección⁴:

- Se descartará enfermedad activa y, una vez descartada y siguiendo el criterio profesional, se proporcionará tratamiento de la infección.
- Se evaluará la situación individual con especial atención a la adherencia al tratamiento.

Figura 1. Notificaciones espontáneas en FEDRA de Infecciones por *Mycobacterium Tuberculosis* (HLT) por medicamentos, excluido Eritema indurado (PT), hasta el 09/05/2025



NOTIFICACIONES EN FEDRA

En la Figura 1 se muestra el número de casos de "infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*", término de alto nivel (HLT) del diccionario de términos médicos MedDRA, notificados espontáneamente en España asociados a algún medicamento. Se observa un incremento en el número de casos notificados desde el año 2000, con oscilaciones interanuales importantes desde entonces, pero que parece una tendencia estable desde 2007.

Si se excluyen, además del eritema indurado, las infecciones por BCG y las faltas de eficacia o aparición de resistencias, se han notificado 643 casos. Pediátricos 28, adultos 440, mayor de 65 años 120 y 55 con grupo de edad desconocido. Hombres 347, mujeres 265, sexo desconocido 31. El importante número de casos con sexo o edad desconocidos se debe a que mayoritariamente los notificadores los comunican a los laboratorios farmacéuticos, lo que impide que desde el Sistema Español de Farmacovigilancia se pueda realizar seguimiento de los casos notificados para aumentar la calidad de información. Origen comunicación SEFV-H 169, Industria 490 y del Servicio de Monitorización de casos publicados, MLM 7. Han sido notificados desde Madrid 99 (15,4%), lo esperado para nuestra población. Desde 2001 el mayor número de casos dados de alta se produjo en 2010 con 40 casos y el menor en 2023 con 12, aunque en 2024 se recibieron 30 casos.

En la tabla 1 se recoge el número de casos notificados por subgrupo terapéutico y el porcentaje respecto al total de casos notificados. Los pacientes pueden haber recibido medicamentos de distintos subgrupos terapéuticos.

En la tabla 2 se presenta por principio activo, el número de casos notificados de tuberculosis, la proporción respecto al número de casos notificados con cada medicamento y el número total de casos de reacciones adversas notificados con cada medicamento. Se recogen los principios activos con los que se han notificado más de 2 casos y en una proporción superior a la esperada en FEDRA.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES EN 4.4 DE FT

En los documentos de consenso de profilaxis en pacientes en tratamiento con inmunosupresores^{5,6} se suelen incluir los medicamentos de los que en el momento de elaborar la guía se conoce el riesgo de enfermedad tuberculosa. Pero continuamente se incorporan nuevos medicamentos o nueva información en medicamentos ya autorizados, por lo que siempre es recomendable consultar la ficha técnica (FT) de los medicamentos con actividad inmunosupresora que no estén recogidos en las guías o documentos de consenso, especialmente el apartado 4.4. de Advertencias y Precauciones.

La infección o la enfermedad tuberculosa pueden estar incluidas en ese apartado por distintos motivos. Aparece en medicamentos del subgrupo Quinolonas antibacterianas, para advertir de la posibilidad de que la actividad *in vitro* de algunas quinolonas frente *Mycobacterium tuberculosis* pueda dar lugar a falsos negativos en los resultados de los análisis bacteriológicos en muestras de pacientes que las estuvieran tomando.

En el caso del Linezolid se recoge el incremento de riesgo de neuropatía en tratamiento concomitante o reciente con antituberculosos.

En los de antivirales de acción directa, se recoge el riesgo de Síndrome de reconstitución inmune en terapia combinada, al inicio del tratamiento, por tanto, también en pacientes con infección tuberculosa. En el maraviroc, un antagonista de CCR5, se advierte de que puede alterar la respuesta inmune a ciertas infecciones, incluida la tuberculosis, cuando se están tratando infecciones como la tuberculosis activa o infecciones fúngicas invasoras.

En Vitamina D y análogos se recuerda que en sarcoidosis, tuberculosis y enfermedades granulomatosas deben emplearse con precaución, dado que estas patologías conducen a una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D, así como al aumento del riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas, y que es preciso controlar las

Tabla 1. Subgrupos terapéuticos con los que se han notificado espontáneamente casos con infección por *Mycobacterium tuberculosis* (HLT).

Subgrupo terapéutico	N (%)
H02 - Corticoides de uso sistémico	51 (7,9)
J05 - Antivirales de uso sistémico	21 (3,3)
L01 - Agentes antineoplásicos	77 (12,0)
L03 - Inmunoestimulantes	57 (8,9)
L04 - Inmunosupresores	501 (77,9)
TOTAL	643

concentraciones séricas y urinarias de calcio.

Aparecen recogidas en los corticosteroides de uso sistémico y respiratorio: fludrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, hidrocortisona, deflazacort, budesonida, fluticasona, beclometasona, mometasona y ciclesonida.

La forma de los mensajes varía de unos medicamentos a otros, incluso entre medicamentos con similares mecanismos de acción, pero el mensaje final es similar, antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una anamnesis completa de los antecedentes de enfermedad e infección latente tuberculosa, de las fechas, del tratamiento y duración del mismo. Se debe descartar enfermedad tuberculosa e infección tuberculosa y tratarlas según las recomendaciones locales. En muchos medicamentos inmunosupresores no se iniciará el tratamiento inmunosupresor hasta que el paciente haya terminado el tratamiento de la infección tuberculosa latente. En algunos medicamentos se recuerda que haber realizado un tratamiento correcto de la infección tuberculosa latente o haber concluido exitosamente un tratamiento de la enfermedad tuberculosa no elimina completamente el riesgo de reactivación de la infección, por lo que los pacientes deben estar informados del riesgo y de las manifestaciones iniciales, para contactar con su servicio de salud en su caso.

Se recoge en los Inhibidores de la quinasa Janus-asociada (JAK) ruxolitinib y en el abrocitinib.



Tabla 2. Principios activos con los que se han notificado espontáneamente más de dos casos con infección por mycobacterium tuberculosis (HLT)

Subgrupo Terapéutico	Fármaco	RAM - FCO	Proporción de la RAM con ese Fco	FCO
L04AX - O. inmunosupresores	Azatioprina	36	0,025	1436
L04AX - O. inmunosupresores	Metotrexato	54	0,022	2435
L04AK - I. de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH)	Leflunomida	10	0,016	624
L04AG - Anticuerpos monoclonales	Alemtuzumab	4	0,009	446
L04AD - I. de la calcineurina	Ciclosporina	12	0,011	1125
L04AD - I. de la calcineurina	Tacrolimus	15	0,008	1784
L04AC - I. de la interleucina	Ustekinumab	18	0,026	688
L04AC - I. de la interleucina	Secukinumab	6	0,012	509
L04AC - I. de la interleucina	Tocilizumab	5	0,008	616
L04AB - I. del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)	Infliximab	223	0,075	2979
L04AB - I. del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)	Adalimumab	166	0,053	3151
L04AB - I. del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)	Golimumab	9	0,037	242
L04AB - I. del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)	Etanercept	31	0,017	1796
L04AB - I. del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)	Certolizumab pegol	5	0,011	448
L04AA - Inmunosupresores selectivos	Micofenólico ácido	15	0,012	1277
L03AB - Interferones	Peginterferon alfa-2b	4	0,008	472
L01EJ - I. de la quinasa Janus-asociada (JAK)	Ruxolitinib	8	0,039	204
L01BB - A. de las purinas	Fludarabina	3	0,009	326
L01AA - A. de la mostaza nitrogenada	Ciclofosfamida	5	0,003	1464
J05AP - Antivirales para el tratamiento de infecciones de VHC	Ledipasvir	5	0,014	353
J05AP - Antivirales para el tratamiento de infecciones de VHC	Sofosbuvir	5	0,006	773
J05AP - Antivirales para el tratamiento de infecciones de VHC	Ribavirina	8	0,005	1660
J05AF - Nucleosidos y nucleotidos I. de la transcriptasa inversa	Efavirenz	4	0,008	508
J05AF - Nucleosidos y nucleotidos I. de la transcriptasa inversa	Tenofovir	7	0,006	1175
J05AF - Nucleosidos y nucleotidos I. de la transcriptasa inversa	Emtricitabina	7	0,005	1299
J05AE - I. de proteasa	Telaprevir	4	0,007	549
H02AB - Glucocorticoides	Prednisona	32	0,012	2708
H02AB - Glucocorticoides	Deflazacort	7	0,013	538
H02AB - Glucocorticoides	Metilprednisolona	11	0,009	1216

O: Otros, I: Inhibidores, A: Análogos

En el inhibidor de CD20 rituximab, aunque consta que está contraindicado en tuberculosis activa, no se dan recomendaciones explícitas y específicas para la tuberculosis latente, aunque sí genéricamente para las infecciones crónicas y recurrentes. En los inhibidores de la PD-1/PD-L1 (Proteína 1 de muerte celular programada/ligando 1 de muerte programada) como el durvalumab se excluyeron durante los ensayos clínicos los pacientes con tuberculosis activa, por lo que se debe hacer una evaluación cuidadosa de los mismos.

Se recoge adecuadamente que se debe descartar tuberculosis latente en abatacept, belatacept, cladribina e imlifidasa. En las FT de los inhibidores de factor de necrosis tumoral etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab está recogido ampliamente, en el caso del infliximab se recuerda que la eliminación de infliximab puede

llevar hasta seis meses y se deberá continuar el control a lo largo de este periodo.

En los inhibidores de interleucina anakinra, ustekinumab, tocilizumab, canakinumab, secukinumab, brodalumab, ixekizumab, sarilumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, bimekizumab, espesolimab y mirikizumab se recoge que se debe descartar infección tuberculosa latente.

En los anticuerpos monoclonales vedolizumab, alemtuzumab, inebilizumab y anifrolumab se recoge correctamente esta advertencia. Sin embargo, en la FT del ocrelizumab, aunque consta que se conoce el riesgo de tuberculosis, no se incluye las medidas de minimización de este riesgo y en la del belimumab se dice que se desconoce el riesgo en pacientes con infección tuberculosa activa o latente y tampoco se han incluido medidas de minimización de este riesgo.

En la FT del inhibidor del sistema del complemento avacopán sólo se recoge que se debe tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de tuberculosis, sin especificar medidas de minimización de riesgos.

En las FT de los inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) leflunomida y teriflunomida están adecuadamente recogidas la necesidad de detectar y tratar la infección tuberculosa latente. Aunque de forma escueta, también lo está en la FT del metotrexato.

No consta específicamente las medidas de minimización en la FT de azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, ácido micofenólico, fludarabina o ciclofosfamida, aunque sí es conocido el riesgo de enfermedad tuberculosa con todos ellos.

La enfermedad tuberculosa y la aparición de nuevas resistencias son reacciones adversas graves y todas deben ser notificadas al Centro de Farmacovigilancia, para que esta información sea útil es conveniente incluir también la información de las actividades previas diagnósticas y terapéuticas de la infección tuberculosa latente y de la enfermedad tuberculosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Regional de Casos de Tuberculosis de la Comunidad de Madrid. Año 2023.
2. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2023. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
3. Grupo de trabajo Plan Prevención y Control de la Tuberculosis. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019.
4. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management; WHO 2018. En <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>. Consultado 12/05/2025.
5. Rodríguez-Jiménez, P. et al. Prevention and treatment of tuberculosis infection in candidates for biologic therapy: A multidisciplinary consensus statement adapted to the dermatology patient. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(7):584-601.
6. Riesgo infeccioso y profilaxis antimicrobiana en pacientes pediátricos en tratamiento inmunosupresor. 2021. 06PEDPROFIN. v1.0. 01/junio/2021. H. G. U. Gregorio Maraón.

