

## Índice

1. Trastornos menstruales y vacunas frente a COVID-19
2. Interacciones fármaco-fármaco
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



## PASARELA CON FEDRA

Desde la DG de Inspección, Ordenación y Estrategia Sanitaria se ha impulsado el proyecto de notificación mediante una pasarela entre los **profesionales del Servicio Madrileño de Salud** y la base de farmacovigilancia FEDRA. Los equipos del Servicio Madrileño de Salud ya están trabajando para hacerlo una realidad en el ámbito hospitalario y en el de primaria.



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

## ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

## 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

## Trastornos menstruales y vacunas frente a COVID-19

1

Las alteraciones del ciclo menstrual son un problema muy frecuente, que puede afectar aproximadamente a un tercio de las mujeres en edad fértil<sup>1,2,3</sup>. En un estudio realizado en 5 países europeos un 27,2% de las encuestadas habían presentado sangrado menstrual abundante (SMA) en los 12 meses previos (en España un 32,9%), aunque casi la mitad de las mismas (46%) no había consultado nunca a un médico en relación con estos síntomas (35% en España). De las que tenían confirmación médica, la edad media en el momento del diagnóstico era de 24 años y casi a la mitad se les había prescrito hierro en algún momento<sup>1</sup>.

Aunque diversos expertos consideran que no se debería emplear la terminología tradicional por resultar confusa al no existir unanimidad en las definiciones entre distintos autores, los términos **metrorragia** (sangrados de cantidad variable fuera del ciclo menstrual), **menorragia o hipermenorrea** (ciclos abundantes en cantidad o en duración), **polimenorrea** (ciclos muy seguidos de menos de 21-22 días o periodos libres de regla de menos de 18 días), **oligomenorrea** (ciclos de duración superior a 45 días e inferior a seis meses), **spotting** (goteo intermenstrual), **amenorrea** (ausencia de sangrado menstrual durante un periodo superior a 6 meses) y los términos combinados como **menometrorragia** o **polimenorragia** siguen siendo muy utilizados<sup>4,5,6</sup>.

En cuanto a los rangos de normalidad, son amplios y varían tanto entre mujeres como en la misma mujer a lo largo del tiempo. Suele considerarse que la duración del sangrado es normal cuando es

menor de 8 días, el volumen de sangrado entre 5 y 80 mL, y en cuanto a frecuencia, normal entre 24 a 38 días, frecuente menor de 24 días e infrecuente mayor de 38 días. Con respecto a la regularidad, se considera regular cuando la variación entre el ciclo más corto y el más largo es hasta 9 días<sup>2,4</sup>.

En la práctica clínica es imposible cuantificar el sangrado, por lo que se llegó al consenso de considerar **sangrado menstrual abundante** aquel sangrado menstrual que la mujer considera excesivo y afecta a su normal actividad física, emocional o social, o bien empeora su calidad de vida. Este planteamiento es el que queda recogido en la clasificación del sangrado uterino anormal propuesto por la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) basado en la frecuencia, duración, regularidad y volumen determinado por la mujer, que incluye la amenorrea y contempla los sangrados intermenstruales, y las modificaciones que podrían condicionar el uso de anticonceptivos. En cuanto a la etiología, propone una clasificación que divide entre causas estructurales y no estructurales, y dentro de las no estructurales se contempla la iatrogenia<sup>2,3,4</sup>.

Es conocido que **diversos medicamentos** pueden producir sangrado uterino anormal, como los dispositivos intrauterinos, anticonceptivos orales, progestágenos, moduladores de receptores de progesterona, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, anticonvulsivantes, antibióticos, antidepresivos, antipsicóticos y anticoagulantes<sup>2,4</sup>.

Desde el inicio de la vacunación frente a COVID-19 se han estado recibiendo en los programas de notificación espontánea un elevado número de casos de trastornos menstruales tras la vacunación, procedentes principalmente de ciudadanas, preocupación que también se ha visto reflejada en las redes sociales<sup>7,8</sup>.

En la base del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) entre el 01/01/2021 y el 06/09/2022 se han cargado 111.234 **notificaciones espontáneas** de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, en 80.191 figura como sospechosa una vacuna frente a Covid-19, de ellas en 4.765 (6%) se comunicaba un trastorno menstrual, 5 de cada 6 notificadas por ciudadanas. En este periodo se han recibido trastornos menstruales con 116 principios activos diferentes, en la Tabla 1 se recogen aquellos de los que se han recibido al menos 3 notificaciones, ordenados por el porcentaje que supone este tipo de alteraciones respecto al total de casos notificados en mujeres con el medicamento. Se ha utilizado la búsqueda estandarizada en MedDRA (SMQ=Standard MedDRA Query) elaborada por el SEFV "Trastornos menstruales", que incluye los términos que figuran en el pie de tabla. El número de notificaciones recibidas con vacunas frente a la COVID-19 viene condicionado por el número de personas vacunadas y los grupos de edad preferentes con cada una de ellas, el porcentaje que suponen los trastornos menstruales se encuentra entre un 5 y un 11% del total de casos notificados en mujeres. En el mismo periodo en el que se ha realizado la vacunación frente a la COVID-19 los fármacos con los que proporcionalmente se han recibido más trastornos menstruales son los anticonceptivos.

El **tipo de trastorno** comunicado tras la vacunación frente a COVID-19 es muy variable, desde sangrado menstrual aumentado de cualquier tipo hasta amenorrea, por lo que se han agrupado en tres SMQp: Menstruación con flujo aumentado, Menstruación con flujo disminuido y Hemorragia intermenstrual (Tabla 2), en el pie de tabla figuran los términos incluidos en cada una de las búsquedas estandarizadas.

**Tabla 1. Notificaciones espontáneas del SMQp Trastornos menstruales y porcentaje que suponen de las notificaciones en mujeres (alta en FEDRA 01/01/2021 a 06/09/2022)**

FÁRMACO	N	%	Total fármaco
ULIPRISTAL	4	50,00%	8
DESOGESTREL	23	47,92%	48
NOMEGESTROL	3	42,86%	7
NORETISTERONA	3	33,33%	9
DECUALINIO	3	30,00%	10
ETONOGESTREL	73	28,52%	256
ITRACONAZOL	3	27,27%	11
NORELGESTROMINA	10	27,03%	37
DROSPIRENONA	16	21,62%	74
ETINILESTRADIOL	60	20,98%	286
LEVONORGESTREL	29	20,42%	142
DIENOGEST	10	17,24%	58
ESTRADIOL	6	13,04%	46
VACUNA COVID-19 (J&J/JANSSEN)	147	10,78%	1.364
CALCIFEDIOL	3	10,34%	29
VACUNA COVID-19 (BIONTECH/PFIZER)	3.038	9,66%	31.445
PALIPERIDONA	3	8,11%	37
VACUNA COVID-19 (MODERNA)	967	7,35%	13.159
ISOTRETINOINA	3	6,67%	45
VORTIOXETINA	5	6,17%	81
ARIPIRAZOL	3	5,08%	59
VACUNA COVID-19 (ASTRAZENECA)	613	4,98%	12.312
VACUNA VIRUS PAPILOMA HUMANO	4	3,96%	101
TRAZODONA	3	3,33%	90
ADALIMUMAB	4	1,70%	235
CLAVULANICO ACIDO	4	1,57%	255
PARACETAMOL	5	1,03%	484
AMOXICILINA	4	0,97%	413

SMQp Trastornos menstruales: amenorrea, amenorrea hipofisaria, ciclo anovulatorio, dismenorrea, dolor de cabeza premenstrual, dolor premenstrual, hemorragia anovulatoria, hemorragia intermenstrual, hemorragia por supresión, hemorragia por supresión anormal, hipomenorrea, menarquía prematura, menarquía retrasada, menometrorragia, menstruación irregular, menstruación retrógrada, molestias menstruales, oligomenorrea, polimenorragia, polimenorrea, regla retrasada, sangrado menstrual intenso, sangrado uterino anormal, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, trastorno menstrual, hemorragia uterina, hemorragia vaginal, hemorragia postmenopáusica.

Además, es de destacar que en 573 casos se ha comunicado dismenorrea, en 92 síndrome premenstrual y en 52 hemorragia postmenopáusica (en una misma notificación puede figurar más de una sospecha de reacción adversa).

Desde el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de **Madrid** en ese periodo se han cargado 1.134 notificaciones espontáneas de Trastornos menstruales (SMQp) con vacunas frente a COVID-19, el 24% del total nacional. El 98% de las notificaciones de Madrid fueron enviadas directamente al centro, el 94% procedentes directamente de ciudadanas; en la mitad se desconocía el desenlace o todavía no se habían recuperado cuando fueron notificadas y el 73% fueron consideradas no graves.

El **PRAC** (Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos) está analizando periódicamente todos los datos disponibles sobre trastornos menstruales tras la vacunación,

tanto los procedentes de notificación espontánea como de los ensayos clínicos y de la literatura y ha concluido que no hay suficiente evidencia para establecer una relación causal entre la administración de vacunas de RNAm frente a COVID-19 y la aparición de amenorrea (definida como ausencia de sangrado menstrual durante un periodo mayor o igual a 90 días). La evaluación de la señal de sangrado menstrual aumentado no ha concluido, se seguirán analizando los datos y se ha solicitado a los laboratorios una revisión acumulada de todos los casos<sup>9,10</sup>.

Establecer una relación de causalidad basada en las notificaciones espontáneas es complicado, por tratarse de trastornos muy frecuentes pero de prevalencia no bien establecida en la población, por tratarse de una vacunación prácticamente universal y poder deberse a muy diversas causas, incluso a estrés y cansancio, y porque la información contenida en los casos enviados

**Tabla 2. Notificaciones espontáneas en mujeres en FEDRA por tipo de trastorno menstrual (alta 01/01/2021 a 06/09/2022)**

FÁRMACO	Menstruación con flujo aumentado (SMQ-p)*			Menstruación con flujo disminuido (SMQ-p)**			Hemorragia intermenstrual***		
	N	%	ORn-/CI-	N	%	ORn-/CI-	N	%	ORn-/CI-
V COVID-19 (BIONTECH/PFIZER)	1.035	3,29%	<b>2,03/0,44</b>	802	2,55%	<b>2,07/0,45</b>	482	1,53%	<b>1,87/0,37</b>
V COVID-19 (MODERNA)	325	2,47%	1,00/-0,03	247	1,88%	0,98/-0,06	148	1,12%	0,90/-0,16
V COVID-19 (ASTRAZENECA)	207	1,68%	0,61/-0,62	145	1,18%	0,54/-0,78	103	0,84%	0,62/-0,63
V COVID-19 (J&J/JANSSEN)	44	3,23%	<b>1,08/0,08</b>	45	3,30%	<b>1,47/0,49</b>	20	1,47%	0,90/-0,18

PT incluidos en las SMQp \* Menstruación con flujo aumentado: menometrorragia, polimenorrea, hemorragia vaginal, polimenorragia, sangrado menstrual intenso \*\*Menstruación con flujo disminuido: amenorrea, regla retrasada, oligomenorrea \*\*\* Hemorragia intermenstrual: hemorragia intermenstrual. ORn-: límite inferior de la Odds Ratio de notificación, significativo si >1. CI-: Componente de Información - 2 DE, significativo si >0.

frecuentemente es incompleta. Por este motivo se han ido planteando diversos estudios sobre este problema, con resultados variables según el diseño empleado y la población incluida, aunque al ser observacionales, frecuentemente retrospectivos y mediante cuestionarios autoadministrados, tampoco han permitido demostrar una relación causal ni descartar la hipótesis de que se deban al estrés por la pandemia y no a la vacunación<sup>11</sup>.

La mayor parte de los **estudios** disponibles se basan principalmente en encuestas en diversos formatos, en las que el porcentaje de mujeres que refieren haber presentado trastornos menstruales es diferente si el seguimiento de la seguridad no incluye preguntas específicas al respecto (en torno al 1%)<sup>11,12</sup> o está dirigida a estos aspectos (incluso > 50%)<sup>8,11,13</sup> y las manifestaciones que comunican son muy variadas. En una revisión sistemática reciente<sup>11</sup> que incluyó 14 estudios observacionales incluyendo prepublicaciones, los trastornos más frecuentes fueron menorragia, metrorragia, y polimenorrea. Respecto a los factores de riesgo, parece que la probabilidad de presentarlos aumenta con el número de dosis recibidas, pero los estudios arrojan resultados discordantes respecto a la influencia de recibir anticonceptivos hormonales, presentar determinadas enfermedades ginecológicas previas, o el momento del ciclo menstrual en que se recibe la

vacuna. Lo que sí concluyen la mayoría de los estudios es que los trastornos menstruales generalmente son transitorios y autolimitados, desapareciendo en los ciclos siguientes en la mayor parte de los casos, no suelen ser graves y no implican consecuencias clínicas a largo plazo<sup>7,8,11,14</sup>.

Por tanto, hasta el momento no se ha podido confirmar una relación causal entre la vacunación frente a COVID-19 y los trastornos menstruales, aunque se han notificado un elevado número de casos y existen mecanismos biológicos que podrían explicar la relación entre un estrés inmunológico, como es una vacuna, y modificaciones en la menstruación. No se puede descartar que la respuesta inmune provocada por las vacunas frente a COVID-19 pudiera modificar puntualmente las concentraciones hormonales e interferir en los ciclos menstruales y la menstruación a corto plazo<sup>7,8,12</sup>.

En cualquier caso, los trastornos menstruales comunicados tras la vacunación frente a COVID-19 son **generalmente leves, transitorios y autolimitados** y no afectan a la fertilidad a largo plazo, a diferencia de los relacionados con la propia enfermedad COVID-19, que puede interferir la regulación hormonal del ciclo menstrual a largo plazo y mantenerse durante mucho más tiempo, especialmente en las pacientes con COVID persistente<sup>7,8,11</sup>.

## Bibliografía

- Fraser IS. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynecol Obstet* 2015;128:196-200.
- Munro MG et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143: 393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
- Fernández-Parra J et al. Actualización sobre el sangrado menstrual abundante. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63:68-80
- Sepúlveda J et al. Sangrado uterino anormal y PALM COEIN. *Ginecol Obstet Mex* 2020;88:59-67
- Llorente MC. Clasificación de las hemorragias ginecológicas. *Ocronos* 2022; 5: 78
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo SEGO. Amenorrea primaria y secundaria. Sangrado infrecuente (febrero 2013). Elsevier España 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2013.04.006>
- Alvergne A et al. Effect of COVID-19 vaccination on the timing and flow of menstrual periods in two cohorts. *Front Reprod Health* 2022;4:952976. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.952976>
- Lee K et al. Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. *Sci Adv* 2022;8:eabm7201. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abm7201>
- Meeting highlights from the PRAC. 7-10 June 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2022>
- AEMPS. 16º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. Julio 2022. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/16o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
- Nazir M, et al. Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: A systematic review. *Vacunas*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.07.001>
- Wong KK. Menstrual irregularities and vaginal bleeding after COVID-19 vaccination reported to v-safe active surveillance, USA in December, 2020-January, 2022: an observational cohort study. *Lancet Digit Health* 2022;4:e667-75
- Trogstad L et al. Increased incidence of menstrual changes among young women after coronavirus vaccination. Published 21.12.2021. Updated 20.01.2022. <https://www.fhi.no/en/studies/ungvoksen/inc-reased-incidence-of-menstrual-changes-among-young-women/>
- Velasco B et al. Is the phase of the menstrual cycle relevant when getting the covid-19 vaccine? *Am J Obstet Gynecol* 2022. Article in press. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.052>

## Interacciones fármaco-fármaco

El conocimiento de las **interacciones entre medicamentos con relevancia clínica** es de especial interés porque una vez conocidas, **sus efectos son prevenibles**. Por este motivo, en Europa, existen unas guías desde 1997 para decidir cuándo y cómo estudiar las posibles interacciones de cada medicamento, en función de la información que se vaya adquiriendo sobre sus características físico-químicas, su farmacocinética y su farmacodinamia. Estas guías se actualizan periódicamente para incorporar los nuevos avances científicos<sup>1</sup>.

Las guías también recogen cómo incorporar esta información en la ficha técnica y en el prospecto, en qué apartados se deben recoger, dependiendo de la información disponible, en qué orden se deben describir y cómo reflejar las recomendaciones que permitan tomar decisiones a los prescriptores<sup>1</sup>.

Están muy estandarizadas para las interacciones farmacocinéticas y son menos detalladas para las recomendaciones del estudio de las múltiples interacciones farmacodinámicas posibles.

Cuando un medicamento se ve modificado o modifica a otro medicamento, no siempre tendrá repercusión clínica, no necesariamente se verá alterada la eficacia o la seguridad de alguno de los medicamentos implicados en la interacción, pero esta información debe recogerse en el apartado 4.5 de la Ficha técnica. En otras ocasiones la posible interacción no tiene repercusión, aunque se produzca, si se ajusta la dosis o se monitoriza algún parámetro. En este último caso, la ficha técnica debe recoger la interacción no sólo en el apartado 4.5 de *Interacciones con otros fármacos y otras formas de interacción*, sino que deberá estar recogido en el apartado 4.4 de *Advertencias y precauciones*. Si

en ninguna situación clínica la relación beneficio/riesgo es favorable cuando los dos medicamentos se administran conjuntamente, entonces además, deberá estar recogido en el apartado 4.3 de *Contraindicaciones*.

Si los dos medicamentos se prescriben simultáneamente cuando está contraindicado su uso conjunto, es un error de medicación y por tanto, tenga o no efectos sobre el paciente en forma de falta de eficacia o de reacción adversa, debe ser comunicado como error de medicación a la unidad funcional de riesgos, para que sea recogido en el programa de uso seguro de medicamentos del Sistema Madrileño de Salud. Desde este programa se envían al Centro de Farmacovigilancia de Madrid los errores que han producido daño en el paciente. El motivo por el que se debe notificar, aunque esto sea conocido, es porque significa que las medidas de minimización de riesgos no están funcionando y por tanto que hay que repensarlas, reforzarlas o modificarlas.

Si no está contraindicado su uso conjunto (no aparece en el apartado 4.3 de la ficha técnica) pero hay recomendaciones de utilizar una combinación con mejor beneficio/riesgo si es que existe y en ese paciente se pudiera utilizar, o si hay recomendación de ajuste de dosis durante el uso conjunto y reajuste al retirar uno de los medicamentos, o de monitorización de algún parámetro, cinético o dinámico y no se ha llevado a cabo, entonces también se trata de un error de medicación, porque también en estos supuestos significa que las medidas de minimización de riesgo no funcionan adecuadamente.

Sin embargo, si se han seguido las recomendaciones terapéuticas y de prescripción de la ficha técnica y aun así se

produce una posible interacción y un daño en el paciente (sea falta de eficacia o una reacción adversa), aunque la interacción sea conocida, como se considera que las medidas deberían funcionar para prevenir el riesgo, también hay que notificarlo, pero en este caso no se trata de un error de medicación, sino de una sospecha de reacción adversa que se considera producida por una interacción farmacológica y se notificaría a través de [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). Es importante en estos casos seleccionar en el desplegable de "sospecha" el término interacción para los medicamentos que se considere que han interactuado.

Por último, si se sospecha que el efecto en el paciente, la falta de eficacia o la reacción adversa, es consecuencia de una interacción farmacológica previamente no conocida, aunque la falta de eficacia sea siempre esperable y la reacción adversa sea habitualmente conocida y frecuente con alguno de los medicamentos, con mayor motivo debe ser notificada como sospecha de reacción adversa al Centro de Farmacovigilancia y, en este caso, además de incluir el término de interacción en la notificación, **es de especial relevancia recoger los tiempos**, porque la latencia entre el uso conjunto y la aparición del evento y la latencia entre la retirada de alguno de los medicamentos y la desaparición del acontecimiento notificado nos orientará hacia el posible mecanismo de la interacción previamente no conocida.

La brivudina tiene recogida en su ficha técnica, en el apartado 4.3. *Contraindicaciones*: "Quimioterapia antineoplásica con fluoropirimidinas: Está contraindicada en pacientes que recientemente han recibido, están recibiendo o está previsto que reciban (en 4 semanas) quimioterapia antineoplásica con medicamentos que

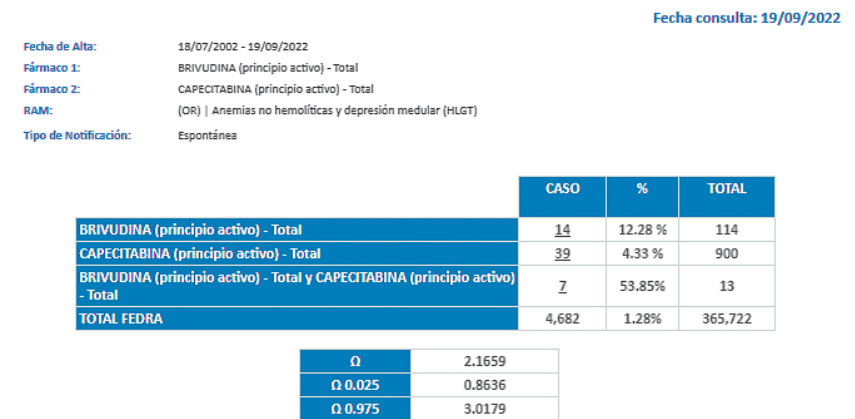


contienen 5-fluorouracilo (5-FU) incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo, capecitabina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras fluoropirimidinas (ver secciones 4.3 Pacientes inmunodeprimidos, 4.4, 4.5 y 4.8)".

A través de su principal metabolito, bromovinil uracilo (BVU), ejerce una inhibición irreversible de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), una enzima que regula el metabolismo tanto de los nucleósidos naturales (p. ej., timidina) como de medicamentos tipo pirimidina (fluoropirimidinas), tales como capecitabina o 5-fluorouracilo (5-FU). Como consecuencia de la inhibición enzimática, se produce una sobreexposición y un aumento de la toxicidad a fluoropirimidinas. Además de la información contenida en la Ficha técnica se han emitido 2 notas informativas, una en 2012 y otra en 2017<sup>2</sup> y una carta dirigida a los profesionales sanitarios para reforzar el mensaje<sup>3</sup> y en el Servicio Madrileño de Salud tres comunicaciones a profesionales sanitarios en 2014, 2017 y 2022<sup>4</sup>, además de difundir las notas emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En la Figura 1 se recoge la forma en que se evalúa cuantitativamente en FEDRA una posible interacción. En primer lugar se selecciona para el análisis el periodo de tiempo en el que ambos medicamentos han podido administrarse simultáneamente, que corresponde al intervalo de tiempo desde que se comercializó el más reciente. En el ejemplo de la capecitabina y la brivudina el último comercializado fue la brivudina. Después se elige una reacción adversa que sea, entre las más

**Figura 1. Notificaciones espontáneas en FEDRA hasta el 19/09/2022. Anemias no hemolíticas y depresión medular en las que figure capecitabina o brivudina o ambas. Proporción de notificación y desproporción de notificación (omega, significativo si su límite inferior es >0)**



HLGT: Término agrupado de alto nivel de MedDRA.

frecuentes del medicamento modificado, de las más relevantes desde el punto de vista clínico. En el ejemplo se han elegido las anemias no hemolíticas y depresiones medulares (HLGT: término agrupado de alto nivel de MedDRA). Después se eligen los dos medicamentos que sospechamos que interactúan, el orden no es relevante, pero sí lo es seleccionar todas las notificaciones en las que están los medicamentos, independientemente de que estén como sospechosos por sí mismos, estén como sospechosos en interacción o esté alguno como concomitante. Se evalúan las notificaciones espontáneas, por tanto se excluyen las procedentes de estudios observacionales.

El parámetro estadístico que evalúa la desproporción de notificación se denomina omega y es significativo si su límite inferior es superior a 0. Como se ve en la Figura 1 la proporción de notificación de depresión medular en FEDRA es superior con brivudina que la proporción en el total de la base, la de capecitabina también es mayor que la de la base y lo más importante, la proporción de notificación cuando ambos medicamentos

constan en la misma notificación es superior a la esperada por la notificación con brivudina y con capecitabina por separado y esta desproporción de notificación es significativa, porque el límite inferior del omega es superior a 0.

Como puede verse en este ejemplo, para evaluar una posible interacción no es relevante que hayamos seleccionado que los medicamentos sean sospechosos de producirla en interacción, pero sí lo es que ambos medicamentos estén presentes en la notificación, de ahí la relevancia de recoger en las notificaciones, cuando es posible, todos los medicamentos que recibió el paciente.

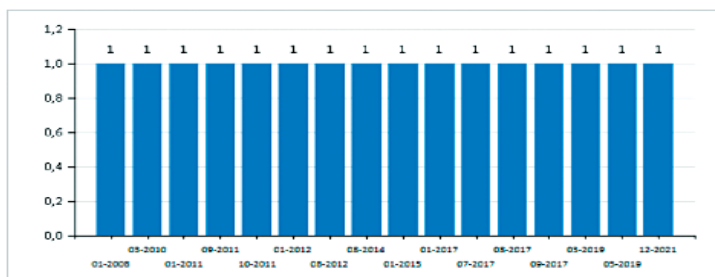
Probablemente **la medida más efectiva para prevenir las interacciones conocidas y para detectar interacciones previamente no conocidas sea el registro sistemático de todos los medicamentos que recibe el paciente**, independientemente de quién los prescriba, incluidos los medicamentos que no requieren receta y los productos que no son medicamentos (productos de herbolario, complementos, adquiridos por internet, etc.). Esto es de especial relevancia en pacientes con mucha probabilidad

**Figura 2. Notificaciones espontáneas en FEDRA de errores de medicación con brivudina, evolución temporal por fecha de inicio de la reacción adversa.**

Fecha consulta: 19/09/2022

Campo	Selección
Anuladas	No Anulada
Fármaco	(O) - BRIVUDINA (principio activo) - sospechoso
RAM	(O) - Errores de medicación y otros errores y problemas relativos al uso de productos (HLGT)
Tipo de notificación	Espontánea

**Evolución del número de casos por fecha inicio de la RAM.**



HLGT: Término agrupado de alto nivel de MedDRA.

de recibir medicamentos con alto potencial de interacciones farmacológicas, como por ejemplo los pacientes oncológicos, los pacientes con tratamientos inmunosupresores, los pacientes en tratamiento para el VIH o los pacientes en tratamiento con medicamentos de rango terapéutico estrecho. En cada visita a cada médico que atiende a estos pacientes es necesario revisar la medicación activa y registrar las fechas de las modificaciones, para facilitar la prescripción propia y la de los demás

médicos involucrados en el seguimiento del paciente, contribuyendo de esta manera a la seguridad del paciente. Esto debería incluir especialmente a los medicamentos recibidos en el hospital, en régimen de ingreso o en régimen ambulatorio, ya que esta información es de más difícil acceso para el resto de profesionales sanitarios de Madrid.

Cuando una sospecha de reacción adversa se produce en el contexto de una interacción conocida, con relevancia clínica y en la que no se han seguido las medidas de minimización de riesgo recomendadas, cuando se

trabaja fuera del Sistema Madrileño de Salud, se debe notificar a través de [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es), en este caso, marcando el tic de error de medicación (anonimiza al notificador y los datos del paciente y no se podrá contactar con el notificador ni hacer seguimiento del caso) o sin marcar el tic de error de medicación pero haciendo constar el tipo de error en el campo de observaciones.

En la Figura 2 se recoge, por fecha en la que se produjo la reacción adversa, los errores de medicación en FEDRA con brivudina, desde su autorización hasta el 19/09/2022.

### Bibliografía

- Guideline on the investigation of drug interactions. 21 June 2012. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2\*\*. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). En [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf)
- [https://www.aemps.gob.es/informa/notas\\_informativas/medicamentososusohumano-3/seguridad-1/2017/ni-muh\\_fv\\_09-2017-brivudina-nervinex/](https://www.aemps.gob.es/informa/notas_informativas/medicamentososusohumano-3/seguridad-1/2017/ni-muh_fv_09-2017-brivudina-nervinex/)
- [https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2012/carta-Brivudine\\_DHPC\\_RMS\\_03-08-2012.pdf](https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2012/carta-Brivudine_DHPC_RMS_03-08-2012.pdf)
- <https://saludanv.salud.madrid.org/farmacologia/Publicaciones/BoletinesSeguridad.aspx#InplviewHash99549cfe-2825-44b1-887a-a419a22e5e2b=WebPartID%3D%7B99549CFE--2825--44B1--887A--A419A22E5E2B%7D>

# 3

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Dexmedetomidina: Aumento del riesgo de mortalidad en pacientes ≤ 65 años ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

El estudio SPICE III fue un ensayo clínico aleatorizado que comparó el efecto de la dexmedetomidina sobre la mortalidad por cualquier causa frente al efecto del tratamiento estándar habitual, en 3.904 pacientes adultos con ventilación mecánica ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

La dexmedetomidina se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en el grupo de edad ≤ 65 años en comparación con los agentes sedantes habituales (odds ratio

1,26; intervalo de confianza del 95%: 1,02 a 1,56).

Esta heterogeneidad del efecto sobre la mortalidad según la edad fue más destacada en los pacientes ingresados por razones distintas de la atención postoperatoria, y se incrementó con el aumento de las puntuaciones APACHE II y con la disminución de la edad. Se desconoce el mecanismo.

En pacientes más jóvenes, estos resultados deben sopesarse frente al beneficio clínico esperado de la dexmedetomidina en comparación con los sedantes alternativos.

La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen

dexmedetomidina, se actualizará para incluir esta nueva advertencia que describe el aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de UCI ≤ 65 años de edad y los factores de riesgo asociados.

### Obeticoólico, ácido (Ocaliva): Nueva contraindicación para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en pacientes con cirrosis hepática descompensada o con antecedentes de descompensación hepática previa.

Se contraindica el tratamiento con ácido obeticoólico en pacientes con CBP que padecen cirrosis hepática descompensada (Clase B o C,

según la Clasificación de Child-Pugh) o que han presentado un episodio de descompensación previa, en base a la imposibilidad de establecer la seguridad y la eficacia de este medicamento en los ensayos clínicos realizados en dichos pacientes, así como de la información de seguridad procedente de casos notificados tras su comercialización.

En consecuencia, con esta nueva contraindicación:

Se debe suspender el tratamiento con ácido obeticólico en pacientes con CBP y cirrosis hepática descompensada.

Se debe vigilar rutinariamente la progresión de la CBP e interrumpir permanentemente el tratamiento con ácido obeticólico en aquellos pacientes con evidencia clínica o valores analíticos de descompensación hepática (incluida la progresión a la clase B o C de la Clasificación Child-Pugh).

No se debe iniciar el tratamiento con ácido obeticólico en pacientes con cirrosis descompensada o antecedentes de un episodio de descompensación.

La ficha técnica y el prospecto de Ocaliva® se están actualizando para reflejar la nueva información disponible sobre este tratamiento, incluyendo esta nueva contraindicación y las advertencias adicionales

#### **IMPORTANTE RECORDAR**

**Brivudina (Nervinex y Brivudina Aristo) – NO ADMINISTRAR EN PACIENTES QUE RECIBEN ANTINEOPLÁSICOS POR INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL CON FLUOROPIRIMIDINAS.**

Brivudina, es un antiviral análogo nucleósido de timidina que contienen los medicamentos Nervinex y Brivudina Aristo, indicado en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes. Brivudina, a través de su principal metabolito bromovinil uracilo (BVU), inhibe la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), una enzima que metaboliza medicamentos tipo pirimidina tales como fluorouracilo, capecitabina,

tegafur, flucitosina y floxuridina. Como consecuencia de la inhibición enzimática, los niveles de fluoropirimidinas aumentan, pudiendo producir reacciones graves que pueden llevar a la muerte del paciente.

Esta grave interacción se ha comunicado en reiteradas ocasiones por parte de la AEMPS a través de notas informativas y del laboratorio titular, además de distribuir materiales informativos e incluir información al respecto en el cartón del medicamento y una tarjeta informativa en el interior del envase.

A pesar de ello, se siguen notificando casos de interacciones que han provocado la muerte del paciente o han puesto en peligro su vida.

Recordamos, por tanto, **NO TRATAR EL HERPES ZÓSTER CON BRIVUDINA EN PACIENTES QUE ESTÉN O HAYAN ESTADO RECIENTEMENTE EN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO.**

#### **Hidroclorotiazida – Riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico**

En octubre de 2018, la AEMPS emitió una nota informativa donde se informaba a los profesionales sanitarios sobre el posible aumento del riesgo de carcinoma basocelular y espinocelular en pacientes que reciben tratamiento continuado y prolongado con hidroclorotiazida, a raíz de la publicación de un estudio realizado en los países nórdicos. Adicionalmente, en esta Nota Informativa se informaba que la AEMPS estaba llevando a cabo un estudio con datos procedentes de la base de datos BIFAP con objeto de obtener información sobre esta asociación en la población española. Los resultados obtenidos están en línea con los resultados del estudio realizado en los países nórdicos: una dosis acumulada elevada de hidroclorotiazida se asocia con un mayor riesgo de carcinoma queratinocítico, en particular de carcinoma espinocelular.

Por ello, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios las siguientes recomendaciones

incluidas en la ficha técnica de los medicamentos con hidroclorotiazida:

Reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.

Solicitar valoración especializada en caso de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.

Informar a los pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida acerca de este posible aumento de riesgo tras tratamientos prolongados y advertirles sobre:

La necesidad de limitar la exposición excesiva al sol y/o rayos ultravioleta y de usar fotoprotección solar adecuada. La conveniencia de revisar periódicamente la piel y de consultar con un médico en caso de que aparezcan lesiones cutáneas sospechosas (o de que cambien de aspecto las ya existentes).

#### **Ikervis (ciclosporina vía oftálmica) – ¡Únicamente una gota al día!**

Se han notificado casos de errores de medicación en pacientes en tratamiento con Ikervis (ciclosporina). El error de medicación más frecuentemente notificado fue la administración de dosis múltiple del producto, con la aparición de dolor en la zona de administración, irritación ocular, hiperemia, ceguera transitoria, prurito ocular y en párpados, inflamación ocular, úlcera y secreción ocular.

Por ello, la AEMPS considera necesario recordar a los profesionales sanitarios que: La dosis recomendada es una gota de Ikervis una vez al día que se aplicará en el (los) ojo(s) afectados a la hora de acostarse.

Deben asesorar al paciente sobre la correcta administración del medicamento y en especial, advirtiéndole que:

Si se olvida una dosis, se debe continuar con el tratamiento normal al día siguiente.

No se debe instilar más de una gota en el (los) ojo(s) afectados.

#### **Las notas informativas completas están disponibles en:**

<https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/notas-informativas-medicamentos-de-uso-humano/> y en <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano/> [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 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**  
**Subdir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica**  
**Dir. Gral. de Inspección, Ordenación y Estrategia Sanitaria**  
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) 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>

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.



Comunidad  
de Madrid



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.

[comunidad.madrid/publicamadrid](http://comunidad.madrid/publicamadrid)