

#### Índice

1. Suscripción al Boletín RAM
2. Hipertensión portal no cirrótica idiopática/enfermedad vascular portosinusoidal causada por medicamentos
3. XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia. Comunicaciones
4. Noticias sobre seguridad de medicamentos



# 1

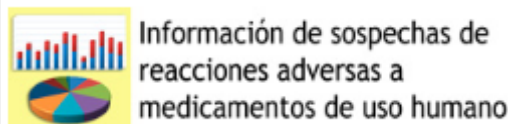
### Suscripción al Boletín RAM

La suscripción al Boletín RAM está disponible para todos los profesionales sanitarios que trabajan en la Comunidad de Madrid, se puede realizar desde la intranet o desde internet.

El acceso está en Seguridad de Medicamentos ([saludmadrid.org](http://saludmadrid.org)) o en Seguridad de Medicamentos ([madrid.org](http://madrid.org)), dependiendo de que se realice desde dentro o desde fuera del Sistema Informático de la Comunidad de Madrid.

Aparece en la página de inicio la figura de abajo, se marca el logotipo del Boletín RAM (el ojo con fondo amarillo) y se cumplimenta el correo electrónico en el que se quiere recibir el Boletín RAM.

También se puede solicitar la alta o la baja a la suscripción a través del correo electrónico del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, en [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org)



#### ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

#### Suscripción gratuita en:

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

#### Comité de Redacción:

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



Consejería de Sanidad  
DG de Gestión Económico-Financiera y  
DG de Inspección y Ordenación Farmacéutica



#### Uso Seguro de Medicamentos y Productos Sanitarios

Deseo suscribirme a:



Indique su correo:

Darme de alta

## Hipertensión portal no cirrótica idiopática/enfermedad vascular portosinusoidal causada por medicamentos

Las enfermedades vasculares hepáticas son un grupo heterogéneo de alteraciones, mucho menos frecuentes que los trastornos asociados a esteatosis hepática, las hepatitis víricas, la cirrosis o la insuficiencia hepática. Por este motivo, requerirían amplias redes colaborativas que incluyeran muchos centros sanitarios para el estudio preciso de su epidemiología.

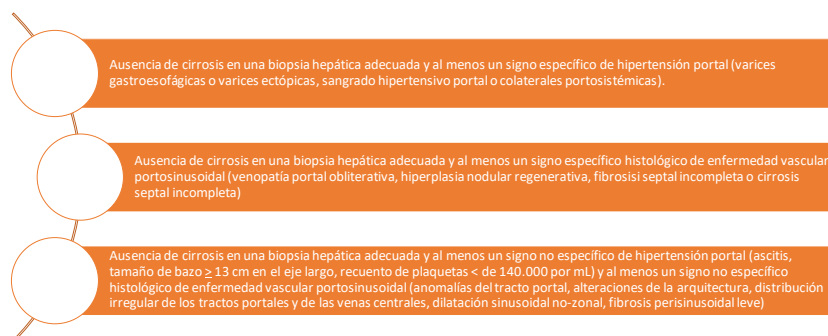
En las últimas décadas se han producido varios intentos de definir, clasificar y homogeneizar un grupo de trastornos vasculares hepáticos. Inicialmente se les denominaba por los hallazgos histopatológicos<sup>1</sup>, después se les agrupó y denominó por la forma de presentación clínica<sup>2</sup>, que es una hipertensión portal sin cirrosis y en los últimos años se está utilizando el término de enfermedad vascular portosinusoidal<sup>3</sup> (término que no existe en el glosario de términos médicos MedDRA).

Este trastorno incluye varias condiciones que se caracterizan por la alteración de las ramas pequeñas de la vena porta. A este grupo de enfermedades anteriormente se las denominaba, por los hallazgos histológicos, como: venopatía obliterativa portal, hiperplasia nodular regenerativa, esclerosis hepatoportal, fibrosis portal no cirrótica y fibrosis septal incompleta y por las manifestaciones clínicas como: hipertensión portal idiopática e hipertensión portal no cirrótica idiopática<sup>3</sup>.

En la Figura 1 aparecen los 3 escenarios en los que se diagnosticaría la enfermedad vascular portosinusoidal (EVPS). Por tanto, el término de enfermedad vascular portosinusoidal reemplazaría al término de hipertensión portal idiopática no cirrótica para poder incluir a los pacientes con alteraciones específicas histológicas, pero sin signos clínicos de hipertensión portal.

Según esta última clasificación, sería necesaria una biopsia hepática para el diagnóstico. Es fundamental que la analice un anatomopatólogo experto y obtener abundante tejido hepático. Los hallazgos histológicos no tienen por qué aparecer

Figura 1.- Criterios diagnósticos de Enfermedad vascular portosinusoidal



Asociación europea para la enfermedad vascular hepática (VALDIG) 2019<sup>3</sup>

simultáneamente y pueden estar distribuidos de forma no homogénea y focal. Una muestra óptima sería una que tuviera una longitud de 20 mm, que contuviera al menos 10 espacios porta y debería estar poco fragmentada<sup>3</sup>.

Hay dos escenarios clínicos posibles:

- Pacientes con alteraciones crónicas de enzimas hepáticas sin explicación y sin hipertensión portal. Estas alteraciones consisten en leves elevaciones de GPT/ALT y de GOT/AST, con fosfatasa alcalina de 2 veces el límite superior de la normalidad y aumento de GGT.
- Pacientes con hipertensión portal clínicamente manifiesta, pero inexplicable. Estos pacientes pueden presentar test de función hepática normales o levemente alterados.

La incidencia en Europa parece ser menor que en India o en Japón, aunque no hay datos precisos<sup>3</sup>.

No se conoce la patogénesis de la enfermedad vascular portosinusoidal; sin embargo, sí se han realizado estudios para analizar las condiciones asociadas a este diagnóstico. En algunos estudios en algo más de la mitad de los casos no se encuentra ninguna condición asociada<sup>1</sup>. Hay pacientes que presentan más de una de estas condiciones y en ocasiones resulta difícil atribuir causalidad a la enfermedad asociada o a su tratamiento.

En la Figura 2 se recogen las condiciones asociadas a enfermedad

vascular portosinusoidal según el grupo VALDIG<sup>3</sup>.

En resumen, estamos ante un grupo de trastornos de incidencia muy baja en la población general, de diagnóstico complejo, con una evolución clínica que probablemente tiene una fase asintomática o paucisintomática poco específica, que en ocasiones se considera que pueden estar producidos por medicamentos, aunque es difícil, con los estudios disponibles, dilucidar qué parte del riesgo es atribuible a los medicamentos y qué parte lo es a la enfermedad de base por la que se inicia el tratamiento.

Este artículo revisa las notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia de posibles casos de Enfermedad vascular portosinusoidal.

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En el diccionario de términos médicos MedDRA no existe a ningún nivel de su jerarquía el término Enfermedad vascular portosinusoidal, ni Esclerosis hepatoportal ni Fibrosis septal incompleta. El término Fibrosis portal tampoco se ha incluido, aunque sí es un término preferente (PT), del que cuelgan dos términos de bajo nivel, la fibrosis portal y la fibrosis portal no cirrótica.

Se han incluido los siguientes términos: Desde el punto de vista clínico, Hipertensión portal (PT), Hipertensión portal no cirrótica (PT), Hemorragia de varices esofágicas (PT) y Varices esofágicas



Figura 2.- Condiciones asociadas con enfermedad vascular portosinusoidal<sup>3</sup>

<b>Enfermedades hematológicas</b>	<b>Infecciones</b>
Anemia aplásica	Infecciones gastrointestinales de repetición
Trastornos mieloproliferativos	
Linfoma de Hodgkin	
Mieloma múltiple	
<b>Trastornos protrombóticos</b>	<b>Medicamentos</b>
Déficit de proteína C o de proteína S	Didanosina
Mutación del gen del Factor II o del V	Azatioprina, mercaptopurina
Síndrome antifosfolípido	Tioguanina
Déficit ADAMTS13	Oxaliplatino
<b>Trastornos inmunológicos</b>	<b>Trastornos genéticos</b>
Inmunodeficiencia variable común	Síndrome de Turner
Hepatitis autoinmune	Síndrome de Adams-Oliver
Lupus eritematoso sistémico	Mutación TERT
Esclerodermia	Fibrosis quística
Artritis reumatoide	Casos con asociación familiar
Infección por el VIH	
Enfermedad celiaca	

(PT). Desde el punto de vista histopatológico: Hiperplasia nodular regenerativa (PT).

La búsqueda se ha realizado con la versión 27.0 del diccionario MedDRA, de casos dados de alta en FEDRA hasta el 30/04/2024.

Se han analizado las características de los casos definidos con los criterios de búsqueda y las características de los casos notificados del órgano (SOC en la jerarquía MedDRA) de trastornos hepato biliares, excluyendo los términos incluidos en la definición de posible caso de Enfermedad vascular portosinusoidal. Se ha utilizado el test de la Chi2 para analizar las diferencias entre ambos grupos de notificaciones.

El análisis de medicamentos sospechosos se ha realizado sólo con notificación espontánea y aparecen sólo los que presentan mayor proporción de notificación de enfermedad vascular portosinusoidal que la esperada en FEDRA, es decir, se han recibido 3 o más casos, y dos estadísticos de desproporción de notificación, el componente de información y la razón de las odds ratios de notificación, son estadísticamente significativos.

### CASOS EN FEDRA

Se han recibido 158 casos con los criterios de la búsqueda, es el 0,93% de todos los casos de trastornos hepato biliares recogidos en FEDRA. En la Tabla 1 se recogen sus características, el 80% son casos espontáneos, el 77% procede de algún laboratorio farmacéutico titular de la autorización del medicamento sospechoso, el 42% procede de casos recogidos de publicaciones

científicas, el 42% de los casos se han notificado desde la Comunidad de Madrid.

En cuanto a las características de los pacientes, el 59% son hombres, el 54% son de edad adulta, sólo hay un paciente en edad pediátrica, es un adolescente (12 a 18 años). En el 56% de los casos no se conoce la evolución de la reacción adversa y el 20% se había recuperado en el momento de la notificación, en el 4% de los casos se notifica un desenlace mortal por la reacción adversa.

En cuanto a la indicación de los medicamentos previos al diagnóstico de la reacción adversa, sean o no sospechosos de producirla, los trastornos inmunológicos, las infecciones y las neoplasias son las más frecuentes, seguidas de las indicaciones para trastornos hepato biliares y para los gastrointestinales.

### Medicamentos

En las 127 notificaciones espontáneas hay 100 principios activos diferentes sospechosos de producir la reacción adversa. Pero sólo con 24 principios activos se notifica más Enfermedad vascular portosinusoidal que con el resto de medicamentos. En la Tabla 2 están ordenados según la desproporción de notificación, se recoge el número de casos notificados, el porcentaje respecto a los casos notificados con el medicamento, si está recogido en su ficha técnica alguno de los términos que se ha utilizado para definir la enfermedad vascular portosinusoidal y si actualmente están comercializados en España.

## DISCUSIÓN

Las características de las notificaciones de enfermedad vascular portosinusoidal son diferentes a las características de las notificaciones de otros tipos de trastornos hepato biliares. Hay más notificaciones espontáneas. En España hay varios grupos trabajando en estudios de enfermedad hepática inducida por medicamentos, estos casos entran en FEDRA como casos de estudio y probablemente detecten mejor los cuadros agudos. Hay más notificaciones que proceden de publicaciones. Probablemente porque son un grupo de trastornos menos frecuentes y menos conocidos. Que haya tantos casos que proceden de la literatura explica también que predominen las notificaciones de los laboratorios farmacéuticos frente a las notificaciones directas a los Centros de Farmacovigilancia. Estos casos podrían en realidad no ser casos espontáneos, sino proceder de estudios retrospectivos, pero la codificación como caso espontáneo o de estudio la realiza el laboratorio si el caso lo incorpora al sistema él. Esta anómala clasificación afectaría a los medicamentos con desproporción de notificación, ya que ese análisis se ha realizado sólo con notificación espontánea para evitar sesgos de notificación con medicamentos que tengan muchas notificaciones procedentes de estudios.

Que predominen los casos procedentes de publicaciones también podría haber influido en la diferencia de notificación a la Comunidad de Madrid, ya que como se ha comentado, algunas de las series de casos retrospectivos proceden de publicaciones y son de Centros Sanitarios de la Comunidad de Madrid.

En cuanto a las características de los pacientes, también se detectan diferencias, predominando el sexo masculino en los casos notificados de enfermedad vascular portosinusoidal, esto coincide con los datos publicados para la población occidental<sup>1,3</sup>. También hay diferencia en el registro de la edad, pero en este caso por la importante cantidad de casos que no tienen recogida la edad y por la ausencia de niños. La alta



proporción de casos con edad desconocida, casi el 23%, de nuevo se explica por el predominio de casos procedentes de la industria farmacéutica y porque probablemente algunas de las series publicadas en realidad no contengan información individualizada de pacientes, por lo que no se deberían haber transmitido de esa forma a las bases de farmacovigilancia, ni a la española ni a la europea.

Las diferencias en el desenlace de la reacción no se aprecian en la letalidad, pero sí en la proporción de casos recuperados y en los de desenlace desconocido, reflejo probablemente de que los casos de enfermedad vascular portosinusoidal tienen una evolución crónica, aunque se notifica la recuperación en el 20% de los casos notificados.

En cuanto a las indicaciones, lo que más destaca es el predominio de trastornos inmunológicos en las indicaciones registradas en los casos de enfermedad vascular portosinusoidal, muchas de las cuales se habrán considerado posible causa alternativa al o a los medicamentos sospechosos de producir la reacción adversa. La diferencia en la proporción de pacientes con infecciones se explica por el importante número de casos en pacientes con infección por VIH, en este caso además con una serie muy amplia publicada de pacientes diagnosticados durante el

Tabla 1.-Características de los casos de enfermedad venosa portosinusoidal (EVPS) y del resto de trastornos hepato biliares

Características	EVPS N=158	Resto SOC hepatobiliar N= 16.759
<b>Tipo n (%)*</b>		
Espontánea	127 (80,4)	12.882 (76,8)
Estudio	25 (15,8)	3.848 (22,9)
Otros	6 (3,8)	29 (1,7)
<b>Origen n (%)*</b>		
SEFV	33 (20,9)	10.900 (65,0)
Industria	121 (76,6)	6.038 (36,0)
MLM	4 (2,5)	164 (1,0)
<b>C Autónoma n (%)*</b>		
Madrid	66 (41,8)	4.516 (26,9)
<b>Publicación n (%)*</b>	66 (41,8)	2.513 (15,0)
<b>Sexo n (%)*</b>		
Mujer	58 (36,7)	7.973 (47,6)
Hombre	93 (58,8)	8.115 (48,4)
Desconocido	7 (4,4)	657 (3,9)
<b>Edad n (%)*</b>		
Mayor 65	35 (22,2)	5.364 (32,0)
Adulto	86 (54,4)	9.300 (55,5)
Adolescente	1 (0,6)	375 (2,2)
Niño, lactante, RN	0	718 (4,3)
Feto	0	1 (0,6)
Desconocido	36 (22,8)	1.001 (6,0)
<b>Desenlace n (%)*</b>		
Mortal	7 (4,4)	826 (4,9)
Recuperado con secuelas	0	163 (1,0)
Recuperado	31 (19,6)	8.979 (53,6)
Desconocido	88 (55,7)	3.516 (21,0)
<b>Indicaciones n (%)</b>		
Infecciones*	55 (34,8)	4.157 (24,8)
Neoplasias*	42 (26,6)	2.757 (16,5)
Trastornos inmunológicos*	64 (40,5)	2.088 (12,5)
Trastornos gastrointestinales*	28 (17,7)	1.600 (9,5)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <sup>NS</sup>	14 (8,9)	1.218 (7,3)
Trastornos hepato biliares*	31 (19,6)	891 (5,3)

\* Diferencia estadísticamente significativa. NS: Diferencias no significativas.

tratamiento con didanosina. De nuevo en estos casos la propia infección por el VIH es una posible causa alternativa. También es diferente la proporción de trastornos gastrointestinales y de

hepato biliares y no lo es el de trastornos hematológicos.

### CONCLUSIONES

La EVPS es un trastorno poco frecuente que puede estar causado por medicamentos. Su baja incidencia dificulta su estudio, por lo que aún es más relevante el papel de la notificación de los casos cuando se sospeche que han podido ser causados por medicamentos, independientemente de que además se decida publicarlos.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Penrice DD, et al. Outcomes of idiopathic versus secondary nodular regenerative hyperplasia of the liver: A longitudinal study of 167 cases. Liver International 2022;42:1379-1385
- 2.- Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. Hepatology 2011; 54:1071-1081
- 3.- De Gottardi A et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:399-411

Tabla 2. Medicamentos con los que se notifica (notificaciones espontáneas) en mayor proporción la Enfermedad vascular portosinusoidal (EVPS)

Medicamento	EVPS (%)	N del medicamento	Ficha Técnica	Comercializado
Ytrio Y-90 <sup>1</sup>	4 (30,77%)	13	NO	SI
Didanosina	36 (12,46%)	289	SI	NO
Nelfinavir	4 (5,41%)	74	NO	NO
Saquinavir	3 (5,77%)	52	SI	NO
Estavudina	9 (2,99%)	301	NO	NO
Nevirapina	7 (3,04%)	230	NO	SI
Trastuzumab emtansina	5 (3,13%)	160	SI	SI
Zidovudina	8 (2,35%)	340	NO	SI
Lopinavir	8 (1,72%)	465	NO	SI
Daclatasvir	3 (2,61%)	115	NO	NO
Ruxolitinib	4 (2,19%)	183	NO	SI
Efavirenz	8 (1,58%)	505	NO	SI
Indinavir	4 (1,76%)	227	NO	NO
Lamivudina	10 (1,18%)	850	NO	SI
Sofosbuvir	8 (1,05%)	765	NO	SI
Ritonavir	10 (0,86%)	1.162	NO	SI
Tenofovir	12 (0,77%)	1.557	NO	SI
Azatioprina	9 (0,65%)	1.389	SI	SI
Emtricitabina	8 (0,64%)	1.246	NO	SI
Sorafenib	3 (0,91%)	328	NO	SI
Oxaliplatino	9 (0,51%)	1.780	SI	SI
Retinol	3 (0,83%)	361	SI <sup>2</sup>	SI
Eculizumab	3 (0,57%)	527	NO	SI
Ribavirina	3 (0,18%)	1.661	NO	SI
Total espontáneas	127 (0,03%)	488.437		

<sup>1</sup>En implante para cáncer hepático. <sup>2</sup>En sobredosis crónica. %: Porcentaje del número de casos de la RAM respecto al número de notificaciones del medicamento.





## XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia. Comunicaciones

### COMUNICACIONES

- Fecha límite de envío el **1 de julio** de 2024.
- El envío del resumen se realizará a través de la página web de las Jornadas desde la zona de acceso a inscritos.
- No se admitirán los trabajos enviados por cualquier medio diferente del formulario de la página web de las Jornadas
- Una vez enviada una comunicación, ésta se considerará definitiva. No está permitido enviar modificaciones posteriores.
- Los resúmenes de las comunicaciones aceptadas serán publicados en el Libro de resúmenes de la *XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia Asturias*.
- La persona que presente la comunicación deberá estar inscrita en las Jornadas antes del 30 de julio de 2024.
- Solo se aceptarán trabajos originales que no se hayan publicado ni presentado previamente en ningún otro formato, salvo los publicados o presentados por los mismos autores. En el proceso de evaluación, todos los resúmenes serán revisados mediante un programa de detección de plagios. La confirmación de un posible plagio conllevará el rechazo automático de esa comunicación y de cuantas hayan presentado sus autores (esta decisión se justifica por la gravedad que supone un plagio en la comunidad científica). Todos los autores deberán ser responsables del documento. El autor que realice el envío se hace responsable de haber informado a todos los autores del contenido del resumen antes de su envío.
- Las comunicaciones podrán presentarse en español o inglés.
- El envío de la comunicación supone la aceptación de todas las normas de las Jornadas.
- De las comunicaciones presentadas, el Comité Científico evaluará todas ellas y de las aceptadas seleccionará tres, en cada una de las cuatro categorías, para su presentación oral. El resto

de las comunicaciones serán en forma de póster.

### INSCRIPCIONES

Existen **becas de inscripción** para los profesionales sanitarios de atención primaria y hospitalaria, para el personal en formación sanitaria especializada y estudiantes de las diferentes profesiones sanitarias. El precio de inscripción becada es más bajo hasta el 1 de

julio de 2024. La fecha límite para inscribirse a las Jornadas es hasta las 23:59 horas del 28 de octubre de 2024.

Desde el Comité Científico del XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia Asturias se anima a todas las personas que trabajan en cualquier ámbito sanitario a que presenten sus propuestas de participación.

12 Y 13  
DE NOVIEMBRE  
DE 2024

**XIII**  
PALACIO  
DE CONGRESOS  
CIUDAD DE OVIEDO

**XIII JORNADAS NACIONALES  
DE FARMACOVIGILANCIA**

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL ÁMBITO SANITARIO  
ESTRATEGIAS E INNOVACIÓN EN LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM  
FARMACOEPIDEMIOLOGÍA Y BASES DE DATOS  
COMUNICACIÓN Y DIFUSIÓN EN EL ÁMBITO SANITARIO Y EN FARMACOVIGILANCIA

RAM  
Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social  
Comunidad Autónoma de Asturias

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### **Ciclofosfamida Dr. Reddys 500 mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión (ciclofosfamida): contraindicado en niños y adolescentes debido al contenido de alcohol (etanol anhidro)**

Dado que existen productos alternativos de ciclofosfamida sin etanol, Ciclofosfamida Dr. Reddys 500 mg/ml está contraindicado en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) y solo debe usarse en adultos.

### **Metamizol y riesgo de agranulocitosis: la AEMPS mantiene las recomendaciones para prevenir el riesgo de agranulocitosis**

En el año 2018 la AEMPS revisó la situación del metamizol en España y publicó una nota informativa con las conclusiones de la evaluación y recomendaciones a los profesionales sanitarios sobre el uso del metamizol.

Recientemente, se ha realizado una evaluación de la nueva información disponible desde entonces sobre la relación entre el metamizol y el riesgo de agranulocitosis. En ella se ha analizado la evolución del consumo de metamizol, los casos de agranulocitosis procedentes de notificación espontánea y la literatura científica publicada en este período. Además, se ha realizado un estudio farmacoepidemiológico para estimar el riesgo de agranulocitosis asociada al uso de metamizol en la base de datos de BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público). Como conclusión preliminar, este estudio confirma que la incidencia de agranulocitosis entre los pacientes que inician tratamiento con metamizol es muy baja, en el rango de 1 a 10 casos por millón de personas usuarias, en una población de pacientes representativa de la práctica clínica real en España, incluidos pacientes que estaban en tratamientos durante varias semanas.

Con todos los datos disponibles, la Agencia ha concluido que no existen nuevos hallazgos que cambien el perfil del riesgo de agranulocitosis ya conocido para el metamizol. La AEMPS seguirá evaluando el balance beneficio/riesgo del metamizol, y comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto.

### **Medicamentos con etopósido (no fosfato de etopósido) para perfusión: aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión cuando se utilizan filtros en línea durante la administración de etopósido**

Se ha observado un aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión de medicamentos que contienen etopósido cuando se utilizan filtros en línea durante la administración. No se conoce el mecanismo exacto, pero se sospecha que los solubilizantes utilizados en la formulación de medicamentos que contienen etopósido puedan interactuar con el filtro o con el sistema de perfusión, y que sus componentes (por ejemplo, los plastificantes) pasen a la solución.

Actualmente se desconoce si el aumento del riesgo se produce con todos los tipos de filtros en línea o sólo con filtros en línea fabricados con determinados materiales. Los filtros en línea no deben utilizarse durante la administración de medicamentos que contienen etopósido.

Las recomendaciones anteriores son aplicables a medicamentos que contienen etopósido pero no a medicamentos que contienen fosfato de etopósido.

### **Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna**

Un estudio observacional retrospectivo realizado en 3 países nórdicos sugiere un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas (de 0 a 11 años de edad) cuyos padres habían recibido valproato en monoterapia en los 3 meses previos a la concepción, comparado con niños y niñas cuyos padres habían recibido lamotrigina o levetiracetam en monoterapia. Debido a las limitaciones del estudio, este posible riesgo no está confirmado.

#### *Nuevas medidas para el uso de valproato en varones:*

Se recomienda que el tratamiento con valproato en varones lo inicie y supervise un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.

Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes varones sobre el riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo y valorar con ellos la necesidad de implementar medidas anticonceptivas, incluso para su pareja, mientras estén usando valproato y durante al menos 3 meses después de interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con valproato en pacientes varones debe ser revisado periódicamente para evaluar si sigue siendo el tratamiento más adecuado para el paciente.

En el caso de los pacientes varones que planeen concebir un hijo, deben considerarse y comentarse con el paciente las alternativas terapéuticas disponibles evaluando las circunstancias individuales de cada paciente.

Es importante indicar a los pacientes varones que no donen esperma durante el tratamiento con valproato ni durante al menos 3 meses después de la interrupción del mismo.

Debe proporcionarse una guía del paciente a los pacientes varones.

### **Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia**

#### **Cefotaxima y reacciones adversas cutáneas graves**

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluida la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrolisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden amenazar la vida o ser mortales, asociadas al tratamiento con cefotaxima. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones cutáneas y en caso de que aparezcan retirar inmediatamente la cefotaxima. Si se confirma PEGA, SSJ, NET o DRESS, el tratamiento con cefotaxima debe interrumpirse de forma permanente.

En los niños, la presentación de una erupción cutánea puede confundirse con la infección subyacente o con otro proceso infeccioso. Por tanto, si aparece erupción cutánea y fiebre en niños, los médicos



deben considerar la posibilidad de que sea una reacción a cefotaxima.

Se añade DRESS como reacción adversa asociada al medicamento con frecuencia desconocida.

#### **Ácido micofenólico y micofenolato mofetilo: excreción en leche materna**

Datos limitados demuestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna humana. Estos medicamentos están contraindicados en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al ácido micofenólico en niños lactantes.

#### **Agentes de contraste con gadolinio: advertencia de administración intratecal e información sobre uso durante el embarazo**

No se deben usar agentes de contraste con gadolinio, incluyendo ácido gadobénico, gadobutrol, ácido gadotérico, gadoteridol y ácido gadoxético, por vía intratecal. Con el uso por vía intratecal se han notificado casos graves, que pueden amenazar la vida o ser mortales, principalmente, con reacciones neurológicas (p. ej., coma, encefalopatía, crisis).

Los datos relativos al uso de agentes de contraste que contengan gadolinio en mujeres embarazadas son limitados. El gadolinio atraviesa la placenta. Se desconoce la relación que pueda existir entre la exposición al gadolinio y las reacciones adversas para el feto.

#### **Binimetinib en uso concomitante con encorafenib: síndrome de lisis tumoral**

La aparición de síndrome de lisis tumoral (SLT), que puede ser mortal, se ha asociado con el uso de binimetinib en asociación con encorafenib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una alta carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente y tratados con rapidez según esté clínicamente indicado, y es necesario considerar la hidratación profiláctica. Se añade SLT como reacción adversa asociada a la combinación de binimetinib y encorafenib con frecuencia no conocida.

#### **Ceftriaxona: síndrome de Kounis**

Como con todos los betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. Las reacciones de hipersensibilidad pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede dar lugar a infarto de miocardio. Se añade síndrome de Kounis como reacción adversa con frecuencia no conocida.

#### **Clormadinona/etinilestradiol: riesgo de tromboembolismo venoso**

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen clormadinona/etinilestradiol pueden presentar un riesgo 1,5 veces mayor en comparación con levonorgestrel. Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene clormadinona, entre 6 y 9 desarrollarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6 en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

#### **Fentanilo transmucoso: actualización sobre tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)**

El uso repetido de fentanilo transmucoso puede causar trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento. Antes de iniciar y durante el tratamiento con fentanilo, deben acordarse con el paciente la duración, los objetivos, y un plan de interrupción del tratamiento e informarle de los riesgos y signos del TCO, aconsejándole que se pongan en contacto con su médico en caso de aparición de dichos signos. Debido a los riesgos asociados a la exposición accidental, el uso indebido y el abuso, incluida la muerte, los pacientes y sus cuidadores deben mantener estos medicamentos en un lugar seguro y protegido al que no puedan acceder otras personas.

Se ha observado leucoencefalopatía tóxica en casos de sobredosis de fentanilo.

#### **Lumacaftor/ivacaftor: depresión y uso durante la lactancia**

Se ha notificado depresión (incluidas las ideas y el intento de suicidio) en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, que suele aparecer

en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento y en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos. En algunos casos, se notificó una mejoría de los síntomas tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Hay que avisar a los pacientes (y a los cuidadores) acerca de la necesidad de vigilar la aparición de un estado de ánimo deprimido, ideas de suicidio o cambios inusuales de comportamiento y acudir al médico de inmediato si estos síntomas aparecen. Se añade depresión como reacción adversa con frecuencia no conocida.

Los datos limitados muestran que ivacaftor y lumacaftor se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### **Semaglutida: interacción con derivados de la cumarina y obstrucción intestinal**

Se han notificado casos de INR disminuido durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Se recomienda un control frecuente del INR al inicio del tratamiento con semaglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina. Se añade obstrucción intestinal como reacción adversa con frecuencia no conocida.

#### **Sunitinib: encefalopatía hiperamonémica**

Se ha observado encefalopatía hiperamonémica con sunitinib. En pacientes que presenten letargo sin causa aparente o cambios en el estado mental, hay que medir el nivel de amonio e iniciar un tratamiento clínico adecuado. Se añade encefalopatía hiperamonémica como reacción adversa con frecuencia no conocida.

#### **Avatrombopag y aumento del riesgo trombótico en pacientes con síndrome antifosfolípido**

Se informa sobre el posible aumento del riesgo trombótico o tromboembólico al administrar avatrombopag a pacientes con factores de riesgo adquiridos (p. ej., síndrome antifosfolípido).

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

<https://www.aemps.gob.es/comunicacion/notas-informativas-medicamentos-de-uso-humano/> y en <https://www.aemps.gob.es/comunicacion/publicaciones-de-la-aemps/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/> [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 y Ordenación 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>

ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

**Suscripción gratuita en:**

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

o en:

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

**Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es>**

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.



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)



Comunidad  
de Madrid