

Índice

1. Medicamentos intravítreo: RAM no farmacológicas
2. Los profesionales sanitarios de Madrid en la identificación de nuevos riesgos de los medicamentos
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

POR FAVOR COLABORA ENCUESTA ANÓNIMA QUE TE LLEVARÁ 3' CUMPLIMENTAR

Conocer cómo llega la información de seguridad de medicamentos a los profesionales sanitarios y cómo les gustaría recibirla.

Resultados en las XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia que se celebrarán en Asturias el 12 y 13 de noviembre de 2024.

Enlaces:

[Medicina](#)

[Farmacia](#)

[Enfermería](#)

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.salud.madrid.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

Medicamentos intravítreo: RAM no farmacológicas

1

La primera referencia al uso de la inyección intravítrea es de 1911 como técnica de introducción de aire en el ojo para reparar el desprendimiento de retina. Posteriormente se comenzó a utilizar como vía de administración de antibióticos para la endoftalmitis, ampliándose gradualmente su uso al tratamiento de otras enfermedades intraoculares, en particular del segmento posterior. La administración intravítrea de medicamentos permite aumentar localmente su concentración, favoreciendo los efectos terapéuticos oculares y disminuyendo la posibilidad de aparición de reacciones adversas sistémicas graves^{1,2}.

En Europa, el primer medicamento específico para uso intravítreo se autorizó en 1999, fomivirsén para la retinitis por citomegalovirus. En los últimos años ha aumentado mucho la

utilización de esta vía de administración, al incrementarse el número de medicamentos comercializados con presentaciones específicas para administración intravítrea, y al considerarse de elección en algunos trastornos retinianos y coroideos¹. Las indicaciones más habituales son la degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular, antes denominada exudativa o húmeda, las alteraciones visuales por edema macular diabético o debido a oclusiones venosas retinianas (tanto de la vena central de la retina, como de las ramas venosas retinianas), la retinopatía diabética proliferativa, la neovascularización coroidea idiopática o secundaria, por ejemplo, a miopía magna o uveítis posterior no infecciosa.

Tabla 1. Medicamentos autorizados en España para administración intravítrea terapéutica

PRINCIPIO ACTIVO (Marcas)	Características	Fecha 1ª autorización	Indicaciones autorizadas
RANIBIZUMAB (Lucentis®, Ximlucio®, Ranivisio®, Rimmyrah®)	Anti-VEFG Solución inyectable	22/01/2007	DMAE neovascular Alteración visual por EMD RDP Alteración visual por EM por OVR Alteración visual por NVC Retinopatía del prematuro
DEXAMETASONA (Ozurdex®)	Corticoide Implante intravítreo en aplicador	27/07/2010	Deterioro visual por EMD EM por OVCR u ORVR Uveítis no infecciosa
AFLIBERCEPT (Eylea®)	Anti-VEFG y anti-PIGF Solución inyectable	21/11/2012	DMAE neovascular Alteración visual por EM por OVR Alteración visual por EMD Alteración visual por NVC miópica Retinopatía del prematuro
ACETÓNIDO DE FLUOCINOLONA (Iluvien®)	Corticoide Implante intravítreo en aplicador	08/01/2013	EMD Uveítis no infecciosa
OCRIPLASMINA (Jetrea®)	Enzima proteolítica Solución inyectable	13/03/2013 (no comercializado)	Tracción vitreomacular
BROLUCIZUMAB (Beovu®)	Anti-VEFG Solución inyectable	13/02/2020	DMAE neovascular Alteración visual por EMD
FARICIMAB (Vabysmo®)	Anti-VEFG y anti-angiopoyetina Solución inyectable	29/09/2022	DMAE neovascular Alteración visual por EMD Alteración visual por EM por OVR

Anti-VEFG: inhibidor de factor de crecimiento endotelial vascular, DMAE: degeneración macular asociada a la edad, EMD edema macular diabético, RDP: Retinopatía diabética proliferativa, EM: edema macular, OVR: oclusión venosa retiniana, NVC: neovascularización coroidea, OVCR: oclusión de la vena central de la retina, ORVR: oclusión de rama venosa retiniana, anti-PIGF: inhibidor de factor de crecimiento placentario.

En España hay 7 medicamentos autorizados para uso terapéutico con presentaciones para administración intravítrea, 2 de ellos son implantes intravítreos de corticoides de liberación sostenida, el resto son soluciones inyectables³ (Tabla 1). Los implantes de corticoides se inyectan siguiendo una técnica específica y con agujas de mayor calibre que las inyecciones intravítreas de fármacos antiangiogénicos².

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la administración intravítrea son las molestias o dolor en el lugar de la inyección, la hemorragia subconjuntival y la elevación temporal de la presión intraocular. Entre las reacciones adversas más graves relacionadas con la técnica destaca la endoftalmitis, pero también se encuentran la catarata traumática, el desprendimiento de retina, la hemorragia intraocular, la uveítis/iritis y el hipopion^{1,2}.

La inserción de implantes intravítreos de liberación sostenida implica la posibilidad de aparición de otros problemas diferentes a los descritos con la inyección de una solución y relacionados con el propio implante.

En este artículo se revisarán los casos que figuran en la base nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) que contienen sospechas de reacciones adversas no farmacológicas relacionadas con la administración terapéutica intravítrea de los medicamentos autorizados para administración por esta vía, notificadas espontáneamente como asociadas al procedimiento de inyección o al propio dispositivo.

La búsqueda se realizó por principio activo cuando no existe otra vía de administración (ranibizumab, ocriplasma, brolucizumab y faricimab) y por marcas en los medicamentos que pueden administrarse por otras vías (dexametasona, aflibercept y fluocinolona)³. Se seleccionaron todos los casos cargados en FEDRA desde la fecha de autorización del primer medicamento para administración intravítrea (22/01/2007) y en los que conste alguna reacción contenida en los Términos agrupados de alto nivel del diccionario MedDRA (HLGT) Lesiones y complicaciones relacionadas con procedimientos terapéuticos (que incluye el HLT -Término de alto nivel

de MedDRA- Complicaciones de procedimientos terapéuticos óticos y oftalmológicos), Problemas relativos a dispositivos médicos (HLGT) o Complicaciones asociadas a un dispositivo médico (HLGT).

En FEDRA, a 09/09/2024 figuran 121 casos en los que se ha notificado alguna reacción adversa relacionada con el procedimiento o el dispositivo, con los criterios referidos anteriormente (Tabla 2). De ellos, 14 (12%) han sido comunicados directamente por profesionales o pacientes a los centros de farmacovigilancia. La edad es desconocida en 30 (25%) de los casos, en los 88 casos en los que consta edad la mediana es de 71 años, con un rango entre 20 y 90 años, en 3 casos figura únicamente grupo de edad adulto. Respecto al sexo, la proporción de hombres y mujeres es muy similar, 57 (47%) hombres, 55 (45%) mujeres, no consta en 9 (7%) de los casos. Dos de cada tres casos se consideraron graves, 82 (68%), siendo el desenlace desconocido en algo más de la mitad, 67 (55%), figuran como recuperados 23 (19%) casos, en recuperación 18 (15%), recuperados con secuelas 2 (2%), no recuperados en el momento de la notificación 11 (9%).

En estos 121 casos se comunican 479 reacciones adversas (196 del SOC Trastornos oculares), una media de casi 4 términos preferentes por caso. Entre las reacciones adversas notificadas se encuentran 25 endoftalmitis, 12 disminuciones de agudeza visual, 10 cataratas, 10 elevaciones de la presión intraocular, 7 dolores oculares, 6 hemorragias oculares, 6 cegueras, 4 hipopion, 4 uveítis, 2 ceguera transitoria, 2

iridociclitis, 2 vitritis, 1 queratitis, 1 desprendimiento de retina.

La mayoría de las reacciones notificadas como relacionadas con dispositivos médicos están comunicadas con los implantes intravítreos de corticoides, siendo la más frecuente la descolocación del dispositivo médico (34 casos), complicación en la inserción del dispositivo (18), producto administrado en zona inadecuada (5), o términos inespecíficos como problema con el dispositivo médico (6), complicación del ojo asociada a un dispositivo médico (2) o complicación asociada a un dispositivo médico (2).

Cabe destacar, como reacción adversa no recogida en la ficha técnica del medicamento³, un caso de rotura del implante intravítrea de Ozurdex®. Esta complicación no farmacológica consiste en la observación, tras el correcto implante intravítrea del medicamento, de la varilla fraccionada en 2 o más trozos (Figura 1). Generalmente no tiene consecuencias clínicas para el paciente y no es grave en sí misma, para la mayor parte de los autores podría considerarse un hallazgo casual y consideran que, salvo una intensificación de los controles por precaución, no precisaría de ninguna intervención para solucionarla, por lo que es poco probable que se notifiquen como sospechas de reacciones adversas. Sin embargo, en el caso notificado se procedió a la retirada del implante, sin complicaciones posteriores.

En un estudio retrospectivo⁴ publicado en 2020, de 2.331

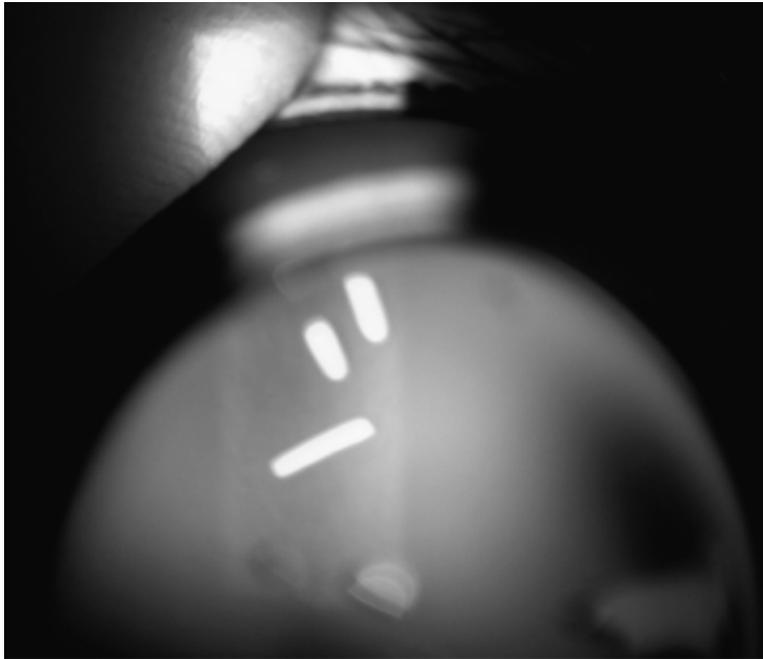
Tabla 2. Casos cargados en FEDRA a 09/09/2024 con medicamentos de administración intravítrea de complicaciones relacionadas con el procedimiento o el dispositivo

PRINCIPIO ACTIVO (Marcas)*	Complicaciones relacionadas con el procedimiento**	Complicaciones relacionadas con el dispositivo***	Total complicaciones de procedimiento o dispositivo/ Total notificaciones espontáneas (%)
RANIBIZUMAB	7	2	9/181 (5%)
DEXAMETASONA (Ozurdex®)	12	50	58/151 (38%)
AFLIBERCEPT (Eylea®)	25	4	29/254 (11%)
ACETÓNIDO DE FLUOCINOLONA (Iluvien®)	4	21	24/51 (47%)
OCRIPLASMINA	0	0	0/15
BROLUCIZUMAB	0	0	0/151
FARICIMAB	1	1	1/61 (2%)

*Sólo figura la marca si ésta fue el criterio de búsqueda en FEDRA **HLGT Lesiones y complicaciones relacionadas con procedimientos terapéuticos *** HLGT Complicaciones asociadas a un dispositivo médico o HLGT Problemas relativos a dispositivos médicos



Figura 1. Fragmentos de implante de dexametasona en la cavidad vítrea⁵. En: [https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(13\)00264-0/pdf](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(13)00264-0/pdf)



procedimientos de administración de Ozurdex® realizados en 7 años en un hospital español, se registraron complicaciones no relacionadas con el principio activo en 15 pacientes (ojos), incidencia acumulada de 0,65%. Entre ellos, figura un caso de segmentación del implante, en una mujer de 18 años a la que se le administró por edema macular uveítico; se detectó a la semana, la actitud fue observación, no se había administrado previamente Ozurdex® y no se volvió a administrar, y no presentó síntomas en ningún momento. Se trató de un hallazgo casual que no implicó pérdida de eficacia del tratamiento, ni otras complicaciones asociadas. En la revisión bibliográfica realizada hemos encontrado 17 casos más publicados entre 2012 y 2024 (otro más ocurrido en España)⁵⁻¹³, por lo que parece que esta circunstancia no es excesivamente conocida y sigue despertando interés, quizá por no ser demasiado frecuente.

Aunque la rotura o fraccionamiento de un implante bien posicionado sea en general un hallazgo casual

sin consecuencias clínicas para el paciente, en el que se recomienda una actitud conservadora, por lo que podría considerarse que no se trata de una reacción adversa en sentido estricto, es de gran interés notificarla, puesto que esta posibilidad no figura en la ficha técnica del medicamento, donde sí se recoge, por ejemplo, la recomendación de realizar una oftalmoscopia indirecta inmediatamente tras la inserción del implante para comprobar su correcta colocación.

En cualquier caso, es de interés **notificar cualquier sospecha de reacción adversa tras la administración intravítrea de medicamentos**, pues la comunicación de este tipo de problemas directamente a los centros de farmacovigilancia es muy escasa y se trata de una vía cada vez más utilizada, con un perfil de seguridad diferente a otras vías de administración, con un uso frecuente de medicamentos de administración intravítrea nuevos y en ocasiones no específicos para esa vía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Unidad de terapia intravítrea: Consenso clínico. Enero 2021. Disponible en: https://serv.es/pdf/UTIV_Doc_Completo.pdf
2. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Manejo de las inyecciones intravítreas. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Segunda revisión enero de 2018. Disponible en https://serv.es/wp-content/pdf/quias/Guia_SERV_02_segundaRevision.pdf
3. Fichas técnicas disponibles en CIMA - Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [Consulta Septiembre 2024].: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
4. Hernanz I. Complicaciones no farmacológicas asociadas a la inyección de implante intravítrea de dexametasona. Arch Soc Esp Oftalmol. 2020;95(10):471-477
5. Cabrerizo, Garay-Aramburu G. Re: Intravitreal dexamethasone implant fragmentation. Can J Ophthalmol 2013;48:343. Disponible en [https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(13\)00264-0/pdf](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(13)00264-0/pdf)
6. Rishi P, Mathur R, Rishi E. Fractured ozurdex implant in the vitreous cavity. Indian J Ophthalmol 2012;60:337-8.
7. Donmez O, Parlak M, Yaman A, et al. Splitting of a Dexamethasone Implant (Ozurdex) following the Injection. Case Rep Ophthalmol Med 2013;2013:247949.
8. Roy R, Hedge. Split Ozurdex implant: a caution. Can J Ophthalmol 2013; 48:e15-e16
9. Bourgault S, Albiani D. Re: Split Ozurdex implant: a caution. Can J Ophthalmol 2013;48:218-219
10. Agrawal R, et al. Desegmentation of Ozurdex implant in vitreous cavity: report of two cases Br J Ophthalmol 2014;98:961-963
11. Chan Im J; Jae Pil Shin. Does Intravitreal Dexamethasone Implant Fragmentation Affect Clinical Outcomes in Macular Edema from Branch Retinal Vein Occlusion. Ophthalmologica 2016; 236 (2): 74-80.
12. Aljohani SM. Fractured dexamethasone implant (OZURDEX®) following intravitreal injection. Oman J Ophthalmol 2021; 14(3): 201-202. Published online 2021 Oct 20. doi: 10.4103/ojo.ojo_31_21
13. Telavane J et al. Unusual fractured dexamethasone implant in the vitreous cavity. J Clin Ophthalmol Res 2024;12:47-8.

Los profesionales sanitarios de Madrid en la identificación de nuevos riesgos de los medicamentos

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) es un método universal de vigilancia epidemiológica cuyo objetivo es la identificación de nuevos riesgos de los medicamentos. Es el método de farmacovigilancia que identifica más del 50% de esos nuevos riesgos. Además, proporciona información en la evaluación de los nuevos riesgos identificados con otros métodos farmacoepidemiológicos¹.

El objetivo de este estudio es evaluar la aportación de las notificaciones de sospechas de RAM de Madrid a la evaluación de los nuevos riesgos de los medicamentos detectados en Europa.

Métodos

Los nuevos riesgos evaluados en Europa se han recogido en los Boletines de Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios entre enero y mayo de 2024, publicados hasta el 15 de julio de 2024², el número de notificaciones españolas, europeas y mundiales se han obtenido en julio de 2024 a través de Vigilyze, del Centro de Monitorización de Uppsala, colaborador de la OMS y el número de notificaciones procedentes de la Comunidad de Madrid de la base de Farmacovigilancia española FEDRA, en la misma fecha de consulta que en Vigilyze. Se han excluido del análisis las señales de interacciones fármaco-fármaco.

Resultados

Se han evaluado 82 señales. Las notificaciones procedentes de la Comunidad de Madrid fueron 80 (29,9%) de las 268 notificaciones españolas de esas señales, Madrid aportó algún caso en 20 señales, es el 44,4% de las señales con notificaciones en España y el 24,4% de las señales de Europa.

En la tabla 1 se recoge, por trastorno, órgano o sistema afectado por la RAM, el número de señales y de notificaciones de Madrid y de España, y en la tabla 2 según los años transcurridos entre la autorización del medicamento y evaluación y comunicación de la señal.

Tabla 1. Número de señales analizadas y número de notificaciones de Madrid y de España por trastorno/órgano o sistema de la RAM

TRASTORNO/ORGANO	SEÑALES	Notificaciones MADRID	Notificaciones ESPAÑA
Cardiaco	4	0	6
Endocrino	2	4	19
Gastrointestinal	15	1	5
Hepatobiliar	7	19	35
Infecciones	2	6	19
Inmunológico	1	0	0
Musculoquelético	3	12	48
Nervioso	9	4	40
Ocular	3	3	10
Piel	24	26	56
Psiquiátrico	3	2	11
Renal	2	0	1
Respiratorio	3	0	5
Hematológico	3	1	9
Vascular	1	2	4
TOTAL	82	80	268

El Sistema Español de Farmacovigilancia contribuyó con el 6,9% de las notificaciones de la Región Europea de la OMS de esas señales. Aportó casos en 45 (60,8%) de las señales. Las notificaciones europeas fueron el 27,3% de las notificaciones mundiales de esas señales, la región europea aportó casos en 74 de las 82 señales analizadas.

Conclusiones

La contribución de las notificaciones de Madrid a la evaluación de señales es superior a la que se esperaría por su población, aporta casos de sospechas de RAM en 1 de cada 4 señales evaluadas en Europa y en algo menos de la mitad de las señales en las que España aporta notificaciones.

En la Comunidad de Madrid no se recibieron casos de sospechas de RAM cardiológicas, inmunológicas, renales o respiratorias que contribuyeran a evaluar estas señales identificadas en Europa, sin embargo, su contribución fue igual o superior al 25% de las notificaciones españolas en las señales de RAM hepatobiliares, vasculares, cutáneas, infecciosas, oculares y músculoqueléticas.

La mayoría de las señales, casi la mitad, afectan a medicamentos con

más de 10 años autorizados y la contribución de notificaciones de Madrid a las señales analizadas es menor cuanto más nuevo es el medicamento.

La población española es \approx el 5% de la Región Europea y aporta el 6,6% de las notificaciones de las señales analizadas. Aunque España ha contribuido con notificaciones en algo más de una de cada 2 señales, se ha visto también favorecida por el sistema coordinado de farmacovigilancia europeo.

Este estudio pone de manifiesto la importante contribución de las notificaciones de sospechas de RAM de los profesionales sanitarios de Madrid en la identificación y evaluación de nuevos riesgos de los medicamentos, pero también detecta áreas clínicas como cardiología, nefrología o neumología, en las que no se produce esa contribución, así como la menor participación en la vigilancia de los medicamentos de especial seguimiento, los que llevan menos de 5 años autorizados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Potts J, Genov G, Segec A, Raine J, Straus S, Arlett P. Improving the Safety of Medicines in the European Union: From Signals to Action. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2020; 107 (3): 521-529
- 2.-Boletines de Farmacovigilancia. En <https://www.aemps.gob.es/comunicacion/publicaciones-de-la-aemps/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/>

Tabla 2. Número de señales analizadas y número de notificaciones de Madrid y de España por años desde la autorización del medicamento implicado en la RAM

Años desde la autorización	SEÑALES	Notificaciones MADRID n (% de España)	Notificaciones ESPAÑA
<5	19	9 (18,4)	49
5 a 10	23	20 (22,7)	88
>10	40	51 (38,9)	131
TOTAL	82	80	268



Noticias sobre seguridad de medicamentos

Metamizol y riesgo de agranulocitosis: conclusiones de la evaluación europea

En base a la evaluación de toda la evidencia científica disponible, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha concluido que el beneficio de los medicamentos que contienen metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas y refuerza las medidas para facilitar la identificación temprana de los síntomas y el diagnóstico de la agranulocitosis. No obstante, la información disponible hasta el momento, no permite descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas o genéticas específicas.

Las conclusiones de la evaluación realizada por el PRAC, deberán ser ratificadas por el Grupo de Coordinación (CMDh, por sus siglas en inglés) de la EMA, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas.

Riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T

Actualmente existen seis de estas terapias autorizadas en la UE e indicadas para ciertas neoplasias hematológicas: axicabtagén ciloleucl (Yescarta), brexucabtagén autoleucl (Tecartus), ciltacabtagén autoleucl (Carvykti), idcabtagén vicleucl (Abecma), lisocabtagén maraleucl (Breyanzi) y tisagenlecleucl (Kymriah). A fecha de emisión de esta nota cuatro están comercializadas en España.

Desde finales de 2023, el PRAC ha evaluado 38 casos de neoplasias malignas secundarias, en su mayoría linfoma o leucemia de células T, notificados entre 42.500 pacientes que han recibido alguna de estas terapias. En la mitad de los casos se realizaron pruebas adicionales, obteniendo resultados positivos en 7 de ellas para el transgén CAR, lo que sugiere que las propias células que se encuentran en las terapias administradas podrían estar involucradas en el desarrollo de la enfermedad. Las neoplasias secundarias tardaron en aparecer desde algunas semanas hasta años después de la administración de la terapia CAR-T.

Paxlovid (nirmatrelvir; ritonavir): recordatorio sobre las interacciones farmacológicas mortales o potencialmente mortales con ciertos inmunosupresores, incluyendo tacrólimus

La administración concomitante de Paxlovid con ciertos inmunosupresores con estrecho margen terapéutico, como ciclosporina, tacrólimus, everólimus o sirólimus, puede resultar mortal o potencialmente mortal debido a las interacciones farmacocinéticas. La administración concomitante solo debe considerarse si es posible realizar un control estrecho y periódico de las concentraciones séricas de los inmunosupresores, no solo durante la administración concomitante con Paxlovid, sino también después del tratamiento.

Paxlovid está contraindicado en pacientes tratados con medicamentos cuyo aclaramiento depende en gran medida del CYP3A y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas pueden producir reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluyendo el inhibidor de la calcineurina: voclosporina. Se requiere la consulta con un equipo multidisciplinar de

especialistas para manejar la complejidad de la administración concomitante.

Atorvastatina: administración concomitante con daptomicina y riesgo de miopatía y rhabdomiólisis

La administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como atorvastatina, y daptomicina puede incrementar el riesgo de miopatía y/o rhabdomiólisis. Debe suspenderse temporalmente la atorvastatina en pacientes a los que se les administre daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen los riesgos. En caso de administración concomitante, se deben medir los niveles de creatina cinasa (CK) entre 2 y 3 veces por semana y monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de miopatía.

Se añaden la vasculitis y la reacción liquenoide como reacciones adversas raras a la daptomicina.

Ceftazidima: reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluidas síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) en relación con el tratamiento con ceftazidima. Estas reacciones pueden poner en peligro la vida o resultar mortales, y su frecuencia es desconocida.

Se requiere informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas, y asegurar una vigilancia estrecha.

Si aparecen signos o síntomas de estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente y considerarse un tratamiento alternativo. Si el paciente desarrolla una reacción grave de este tipo con ceftazidima, no debe reiniciarse el tratamiento en ningún momento.

Hidroclorotiazida/nebivolol: interacción con antidiabéticos

El nebivolol no afecta a los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, pero se debe tener precaución, ya que puede enmascarar algunos síntomas de hipoglucemia, como taquicardia y palpitaciones. Además, el uso simultáneo de betabloqueantes y sulfonilureas puede incrementar el riesgo de hipoglucemia grave.

Metotrexato: fotosensibilidad, interacción con metamizol y riesgo de toxicidad hematológica

Se ha observado fotosensibilidad en algunos pacientes que reciben metotrexato, manifestada por una reacción exagerada de quemaduras en la piel. Debe evitarse la exposición a la luz solar intensa o a los rayos UV, salvo por indicación médica. Los pacientes deben utilizar una protección solar adecuada. Las reacciones de fotosensibilidad se identifican como reacción adversa poco frecuente.

La administración simultánea de metamizol y metotrexato puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexato, especialmente en pacientes de edad avanzada, por lo que debe evitarse la coadministración.

Minoxidil: hipertrichosis accidental

Se han notificado casos de hipertrichosis en lactantes que entraron en contacto con zonas de piel donde los cuidadores se aplicaban minoxidil tópico. La hipertrichosis fue reversible en meses,

cuando dejaron de estar expuestos a minoxidil. Por tanto, debe evitarse que los niños entren en contacto con las zonas de aplicación de minoxidil.

Baclofeno: encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía en pacientes que recibieron baclofeno a dosis terapéuticas, reversible tras la interrupción del tratamiento. Los síntomas incluyeron somnolencia, disminución del nivel de conciencia, confusión, mioclonía y coma. Ante signos de encefalopatía, se debe interrumpir el tratamiento.

Baricitinib: hipoglucemia en pacientes diabéticos

Se han notificado casos de hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con inhibidores de la JAK, incluyendo baricitinib, en pacientes en tratamiento con antidiabéticos. Puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación antidiabética en caso de hipoglucemia.

Buprenorfina (todas las presentaciones excepto implantes): interacciones, tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

El uso concomitante de buprenorfina con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.

La administración concomitante de buprenorfina con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (p.ej. antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares y medicamentos contra el parkinson) puede aumentar los efectos adversos anticolinérgicos.

Antes de iniciar el tratamiento con buprenorfina, es necesario acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya duración y objetivos y una estrategia de suspensión, de acuerdo con las guías de manejo del dolor. Durante el tratamiento, es necesario contacto frecuente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, considerar la suspensión y ajustar la dosis en caso necesario. Cuando ya no se requiera tratamiento con buprenorfina, puede ser recomendable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. Si no se consigue un control del dolor adecuado, hay que considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente. Buprenorfina no debe usarse durante más tiempo del necesario.

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO) tras la administración repetida de opioides como buprenorfina. El abuso o uso indebido intencionado de buprenorfina puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos relacionados con el consumo de sustancias (incluido alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Hay que informar al paciente sobre los riesgos y signos del TCO antes y durante el tratamiento, y advertirle que se ponga en contacto con su médico si se observan estos signos. Es preciso hacer un seguimiento a los pacientes para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (p. ej., solicitud de renovación

anticipada del medicamento). Esto incluye la revisión de opioides concomitantes y psicofármacos (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, hay que considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Se añade caries dental como reacción adversa de frecuencia no conocida en la buprenorfina de administración sublingual.

Dapaglifozina: aumento del hematocrito

Algunos pacientes en tratamiento con dapaglifozina pueden presentar un aumento del hematocrito. Ante elevaciones pronunciadas, hay que monitorizarlos e investigar posibles enfermedades hematológicas subyacentes.

Diclofenaco tópico/ Naproxeno tópico: embarazo

Durante el primer y segundo trimestres de embarazo no hay que utilizar diclofenaco o naproxeno tópicos a menos que sea estrictamente necesario. Si se utilizan, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más reducidas posible. Diclofenaco tópico y naproxeno tópico están contraindicados durante el último trimestre de embarazo.

Leflunomida: reacciones cutáneas

Durante el tratamiento con leflunomida, se pueden producir alteraciones en la cicatrización de las heridas después de una intervención quirúrgica. Basándose en una evaluación individual, se puede considerar interrumpir el tratamiento con leflunomida en el periodo perioperatorio y realizar un procedimiento de lavado. Si se interrumpe, la decisión de reanudar se basará en el juicio clínico en relación a una adecuada cicatrización de la herida.

Levofloxacino: mioclonía, trastornos de la sangre

Se han notificado casos de mioclonía en pacientes que reciben levofloxacino. El riesgo aumenta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta según el aclaramiento de creatinina. Hay que interrumpir inmediatamente la administración de levofloxacino ante la primera aparición de mioclonía e iniciar el tratamiento adecuado.

Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida: insuficiencia de la médula ósea (incluyendo anemia aplásica), manía, mioclonía e hiperpigmentación de la piel.

Manidipino: efluente peritoneal turbio

El uso de manidipino en pacientes en diálisis peritoneal se ha asociado con el desarrollo de un efluente peritoneal turbio, debido a un incremento de la concentración de los triglicéridos que tiende a resolverse tras la suspensión del manidipino. Es importante reconocer esta asociación, ya que el efluente peritoneal turbio puede confundirse con una peritonitis infecciosa, con la consiguiente hospitalización innecesaria y administración empírica de antibióticos.

Posaconazol: fotosensibilidad, interacciones

Posaconazol puede incrementar el riesgo de fotosensibilidad. Hay que advertir a los pacientes que eviten la exposición al sol durante el tratamiento sin protección adecuada (ropa y productos con factor de protección solar alto). Se añade fotosensibilidad como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Flucloxacilina (un inductor de CYP450) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de posaconazol, por lo que hay que evitar su uso

concomitante, salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Teriflunomida: infecciones por herpes

Se han notificado casos de infecciones por virus herpes con teriflunomida, incluyendo herpes oral y herpes zóster, algunos graves, como meningoencefalitis herpética y diseminación del herpes. Pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Se añaden infecciones por el virus del herpes como reacción adversa frecuente.

Adagrasib: reacciones adversas cutáneas graves (medicamento utilizado en situaciones especiales)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como SSJ, NET y DRESS, que pueden ser mortales o poner en peligro la vida del paciente.

Atezolizumab, avelumab, cemiplimab, dostarlimab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab, tremelimumab: enfermedad celiaca e insuficiencia pancreática

Se añade enfermedad celiaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón después de consumir alimentos que contienen gluten) como reacción adversa en los siguientes medicamentos, solos o en combinación: atezolizumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, embrolizumab, tislelizumab, tremelimumab. Por efecto de clase, se añade la advertencia de que podría aparecer en avelumab, cemiplimab y dostarlimab.

Se añade insuficiencia pancreática exocrina como reacción adversa de nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab. Por efecto de clase, se añade la advertencia de que podría ocurrir con atezolizumab, avelumab, cemiplimab, dostarlimab, durvalumab, tislelizumab y tremelimumab.

Clorhexidina: lesión corneal persistente y déficit visual significativo

Se han notificado casos graves de lesiones persistentes de la córnea, que pueden requerir trasplante de córnea, tras la exposición ocular accidental a medicamentos que contienen clorhexidina, por diseminación de la solución fuera del campo quirúrgico previsto, pese a haber tomado medidas de protección ocular.

Enzalutamida: reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves asociadas al tratamiento con enzalutamida, incluido el SSJ, que pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales.

Se añade SSJ como reacción adversa de frecuencia desconocida y la elevación de las enzimas hepáticas como poco frecuente.

Etambutol: DRESS

Se incluye DRESS como reacción adversa cutánea grave, a las ya conocidas SSJ y NET, que pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales.

Litio: síndrome de Brugada. Interacción con topiramato. Cirugía bariátrica

El litio puede desenmascarar o agravar el síndrome de Brugada, enfermedad hereditaria del canal cardíaco de sodio con alteraciones características del ECG (bloqueo de la rama derecha del haz de His y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas), que puede provocar parada cardíaca o muerte súbita. El litio no se recomienda en pacientes con síndrome de Brugada conocido o con

antecedentes familiares del mismo. Hay que proceder con precaución en pacientes con antecedentes familiares de parada cardíaca o muerte súbita.

En voluntarios sanos, se observó una reducción (18% para el área bajo la curva (AUC)) de la exposición sistémica al litio durante la administración concomitante de 200 mg/día de topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no se vio afectada durante el tratamiento con topiramato en dosis de 200 mg/día, pero se observó un aumento de la exposición sistémica (26% para el AUC) después de la administración de topiramato en dosis de hasta 600 mg/día. Se han notificado casos de toxicidad por litio al administrarse de forma simultánea con topiramato, por lo que hay que realizar un seguimiento estrecho de las concentraciones de litio cuando se coadministra con topiramato.

En pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica, puede ser necesaria una dosis de mantenimiento de litio menor. Hay que realizar un seguimiento estricto de las concentraciones de litio por el riesgo de toxicidad hasta que el peso se haya estabilizado.

Se añaden como reacciones adversas: Síndrome de Brugada (desenmascaramiento/ empeoramiento) con frecuencia no conocida, hipercalcemia (muy frecuente), e hiperparatiroidismo, adenoma paratiroideo, hiperplasia paratiroidea y DRESS como reacciones adversas de frecuencia no conocida.

Mercaptopurina: trastornos metabólicos y nutricionales. Interacciones. Embarazo

Los análogos de las purinas (azatioprina y mercaptopurina) pueden interferir en la ruta de la niacina, lo que podría provocar un déficit de ácido nicotínico (pelagra). Se han notificado casos de pelagra con el uso de análogos de las purinas, sobre todo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Hay que considerar este diagnóstico en pacientes con una erupción pigmentada localizada (dermatitis), gastroenteritis o déficits neurológicos, incluido deterioro cognitivo, e iniciar tratamiento farmacológico adecuado con suplementos de niacina/nicotinamida.

Se han notificado posibles interacciones entre azatioprina, un profármaco de la 6-mercaptopurina, e infliximab. Los pacientes que recibían azatioprina experimentaron aumento transitorio de los niveles de 6-TGN (6 nucleótido de tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y disminución del recuento medio de leucocitos en las semanas iniciales tras la infusión de infliximab, recobrando los niveles previos al cabo de tres meses.

El metotrexato por vía oral (20 mg/m²) aumentó la exposición a mercaptopurina en aproximadamente un 31% para el AUC y por vía intravenosa (2 o 5 g/m²) aumentó el AUC de mercaptopurina en un 69% y un 93%, respectivamente. Cuando se administra simultáneamente con dosis altas de metotrexato, puede ser necesario ajustar la dosis de mercaptopurina.

Ocasionalmente se ha notificado colestasis del embarazo asociada al tratamiento con azatioprina. Si se confirma la colestasis del embarazo, debe realizarse una evaluación metódica del beneficio para la madre y del impacto sobre el feto.

Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida: estomatitis, queilitis, inflamación de las mucosas, pelagra y disminución de los factores de coagulación.



Oxicodona-naloxona: trastornos hepatobiliares. Anticolinérgicos

Oxicodona puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, y por tanto aumentar el riesgo de síntomas del tracto biliar y pancreatitis. Se debe administrar con precaución oxicodona/naloxona en pacientes con pancreatitis y enfermedades del tracto biliar.

La administración concomitante de oxicodona con anticolinérgicos o medicamentos con esta actividad (p. ej., antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, medicamentos contra el Parkinson) puede provocar un aumento de efectos adversos anticolinérgicos.

Trimetazidina: reacciones adversas cutáneas graves

En asociación con trimetazidina se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo DRESS y PEAG, que pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales.

Vincristina: interacciones

La administración concomitante de antifúngicos azólicos (itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol y fluconazol) con vincristina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de vincristina, y dar lugar a una aparición temprana o aumento de gravedad de la neurotoxicidad y otras reacciones adversas como convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) e íleo paralítico. Por lo tanto, deben utilizarse con precaución en pacientes que reciban vincristina y solo cuando no se disponga de otras alternativas de tratamiento antifúngico o cuando los beneficios potenciales sean superiores a los riesgos de la combinación.

Avanafil: coriorretinopatía serosa central

Se han notificado casos de coriorretinopatía serosa central entre los defectos visuales en relación con la administración de inhibidores de la fosfodiesterasa.

Leuporelina: cambios metabólicos y reacciones adversas cutáneas graves

Los cambios metabólicos asociados con agonistas de GnRH pueden incluir hígado graso.

Se ha informado de reacciones adversas cutáneas graves, incluido SSJ y NET, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en pacientes tratados con leuporelina. Se añaden SSJ/NET, erupción cutánea tóxica y eritema multiforme como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Palbociclib: interacción con estatinas

El uso concomitante de palbociclib con estatinas sustrato de CYP3A4 y/o sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), incrementa el riesgo de rabdomiólisis por aumento de la concentración plasmática de estatinas. Se han notificado casos de rabdomiólisis, incluidos casos mortales, tras administración concomitante de palbociclib con simvastatina o atorvastatina.

Se añade la creatinina en sangre aumentada como reacción adversa frecuente.

Quetiapina: síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de quetiapina y otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina o los antidepresivos tricíclicos puede provocar un síndrome serotoninérgico, potencialmente mortal. Los síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si el tratamiento concomitante está justificado clínicamente, se debe observar cuidadosamente al paciente, especialmente al inicio del tratamiento y tras aumentos de dosis.

Si se sospecha síndrome serotoninérgico, se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento según la gravedad de los síntomas.

Rizatriptán: embarazo y lactancia

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1000 embarazos) que indican que rizatriptán no produce toxicidad para malformaciones tras exposición en el primer trimestre. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad en la reproducción. Hay datos limitados en relación a su uso en segundo y tercer trimestre del embarazo. En casos clínicamente necesarios, se puede considerar el uso de rizatriptán durante el embarazo.

Rizatriptán se excreta en leche materna con una concentración baja, con una dosis infantil relativa promedio inferior al 1 % (menos del 6 % en el peor de los casos según la Cmax en la leche materna). Se recomienda precaución al administrar rizatriptán a madres en periodo de lactancia. La exposición del lactante se puede minimizar evitando la lactancia durante 12 horas tras la administración de rizatriptán.

Tedizolid: síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico asociados con la administración conjunta de oxazolindionas, incluido fosfato de tedizolid, junto con agentes serotoninérgicos (como antidepresivos y opiáceos).

Tramadol-paracetamol: Abuso y dependencia. Interacciones

Antes de iniciar el tratamiento con paracetamol-tramadol, debe acordarse con el paciente la duración y objetivos del tratamiento, y un plan de interrupción del mismo. Durante el tratamiento, debe haber un contacto frecuente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente.

La tolerancia, la dependencia física y psicológica, así como el trastorno por consumo de opiáceos (TCO) pueden desarrollarse tras la

administración repetida de opiáceos como tramadol. Una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opiáceos pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. El abuso o mal uso intencionado de tramadol puede provocar sobredosis, potencialmente mortal. El riesgo de desarrollar una TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastornos por consumo de sustancias (incluido alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes y durante el tratamiento, el paciente debe ser informado sobre los riesgos y signos de TCO y aconsejarles que, si aparecen estos signos, se pongan en contacto con su médico.

Los pacientes deberán ser vigilados para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitudes de reposición demasiado tempranas), incluyendo la revisión de opiáceos y psicofármacos concomitantes (como benzodiazepinas). En pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

El uso repetido de tramadol puede provocar drogodependencia, incluso a dosis terapéuticas. Este riesgo puede variar en función de factores individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opiáceos.

Interacciones con gabapentinoides: El uso concomitante de tramadol-paracetamol con otros depresores del sistema nervioso central y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede dar lugar a depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.

Upadacitinib: conducción y uso de máquinas

Upadacitinib puede tener cierta influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que pueden producirse mareos o vértigo durante el tratamiento, que se añaden como reacciones adversas frecuentes.

Vacuna antivariólica y contra la viruela del mono: reacciones relacionadas con ansiedad, parálisis facial periférica aguda

Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, asociadas a la vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones por síncope.

Se añade la parálisis facial periférica aguda (parálisis de Bell) como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Vacuna tetravalente dengue: viremia vacunal

Las pruebas diagnósticas del dengue pueden ser positivas durante la viremia vacunal y no se pueden utilizar para distinguir la viremia vacunal de la infección natural por dengue.

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/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

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

<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



**Comunidad
de Madrid**