

ÍNDICE

1. Diagnóstico y Registro de una RAM
2. MRAM. Despliegue
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



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

1992 - 2023

Ya no se edita versión impresa del Boletín RAM

Suscripción a versión electrónica gratuita en:

Seguridad medicamento Sanidad Madrid

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

o en:

Seguridad medicamento Salud Madrid

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



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

NOTIFICA RAM

<https://www.notificaram.es/>

Comité de Redacción:

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

1

Diagnóstico y Registro de una RAM

EL PROCESO DIAGNÓSTICO

Los medicamentos son el agente etiológico de un porcentaje muy elevado de los problemas de salud que se atienden en atención primaria y en los hospitales. Pero la fracción atribuible a los medicamentos varía mucho. Los medicamentos producen el 10% de las hepatitis agudas, 50% de los casos incidentes de ictericia y la mitad de los casos de fallo hepático agudo en los países occidentales. El riesgo se incrementa con la edad, aunque los pacientes pediátricos y jóvenes suelen tener más riesgo de lesión hepática aguda tipo hepatocelular mientras que en los pacientes mayores se incrementa el riesgo de presentar lesión hepática aguda de tipo colestásico¹. Los medicamentos en cambio producen menos del 5% de todas las pancreatitis agudas, que presentan en general mejor pronóstico y menor letalidad que otras causas². Los medicamentos contribuyen muy poco globalmente a los cuadros de tromboembolismo venoso, pero en las mujeres de 15 a 49 años los anticonceptivos orales incrementan el riesgo 3 veces, frente a las no usuarias, aunque el riesgo

absoluto sea muy bajo, con una tasa de incidencia de 1,9 a 3,7 por 10.000 mujeres año^{3,4}.

El ámbito asistencial, la edad y el sexo del paciente también modifican la probabilidad de que el problema esté producido por alguno de los medicamentos que recibe. Pero existe en cualquier entorno: primaria, servicio de urgencias, consulta de hospital o paciente ingresado, en población pediátrica, adulta o mayor de 65 años (Figura1, verde).

Un diagnóstico de reacción adversa a un medicamento (RAM) es un juicio clínico, similar a como se realizan todos los juicios clínicos cuando un paciente nos consulta por un problema de salud. Por ejemplo, si acude a urgencias por un cuadro confusional, a priori planteamos la probabilidad de las diferentes causas de ese cuadro en función de las características del paciente, sexo, edad y factores de riesgo, es decir, de la incidencia de esas causas en esa población. Nos plantearemos la posibilidad de un cuadro infeccioso, un trastorno hidroelectrolítico, un cuadro neurológico, medicamentos, etc. (Figura 2).

Figura 1. Diagnóstico diferencial, juicio clínico y notificación de sospechas de RAM

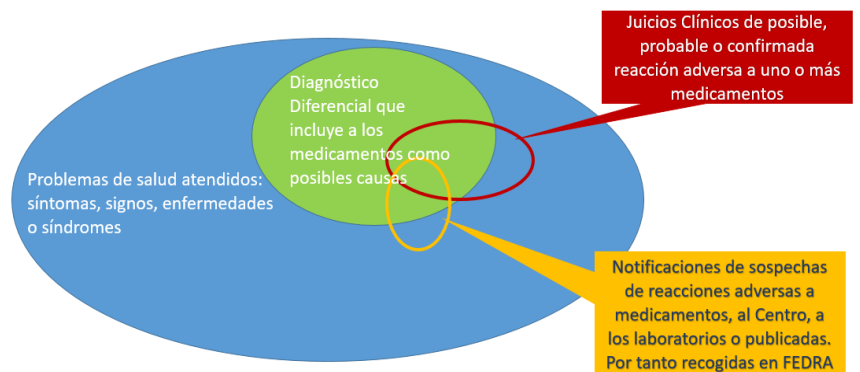


Figura creada por el Centro de Farmacovigilancia de Madrid, la dimensión de cada actividad es arbitraria

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos. FEDRA: Base Española de Farmacovigilancia

Pero esa probabilidad a priori que tiene cada posible causa se verá modificada una vez que realicemos la anamnesis y la exploración. Si tiene fiebre aumenta la probabilidad de que el cuadro sea infeccioso, si presenta alguna focalidad neurológica de un origen neurológico. Esta probabilidad a posteriori se convierte en la siguiente probabilidad a priori, por la que iremos dirigiendo la solicitud de pruebas diagnósticas y la selección del tratamiento empírico si es urgente.

Cuando van llegando las pruebas, de nuevo se modifica la probabilidad. Si la orina es normal, si no hay foco infeccioso, pero nos encontramos con una hiponatremia, nos plantearíamos si la hiponatremia ha producido el cuadro confusional y si la hiponatremia ha sido producida por alguno de los medicamentos que recibe. Si todas las pruebas diagnósticas son normales y recientemente se ha introducido un medicamento, por ejemplo, un opiáceo, pensaremos que la confusión la ha producido el nuevo medicamento⁵.

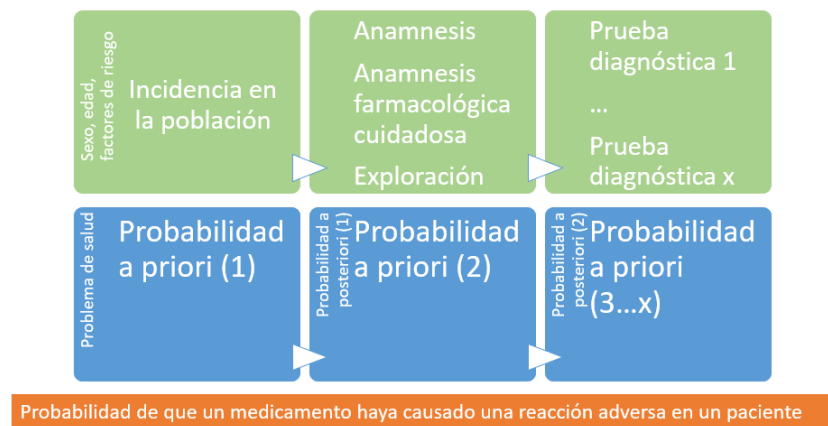
Por tanto, el juicio clínico cambia a lo largo del tiempo y es diferente para los distintos profesionales que atienden sucesivamente al paciente, porque la información disponible va cambiando. En algunos casos el juicio clínico será de posible o probable RAM y variará a lo largo del proceso de atención al paciente, pero sólo en un porcentaje muy pequeño se dispondrá de pruebas diagnósticas de alto valor predictivo positivo que permitan concluir que es una RAM confirmada (Figura 1, rojo).

EL REGISTRO DEL DIAGNÓSTICO DE RAM

Hay que tener en cuenta que el diagnóstico y el registro de una reacción adversa a un medicamento tiene repercusiones en la seguridad del paciente⁶. Tanto si no se diagnostica y no se retira un medicamento que produzca una RAM con alta letalidad, como si se retira un medicamento que está siendo eficaz y es la mejor opción terapéutica en una enfermedad con elevada morbi-mortalidad, si realmente el medicamento no ha causado esa reacción adversa.

Es necesario que se registren de forma clara y específica las reacciones adversas que contraindican la reexposición al medicamento, como una agranulocitosis por metamizol. Pero también es relevante registrar las

Figura 2. Base epidemiológica del diagnóstico de un problema de salud



que estén condicionando o vayan a condicionar en el futuro medidas de minimización de riesgo en el paciente, como la monitorización de alguna prueba de laboratorio, o la información al paciente para que solicite atención cuando se presenten determinados signos o síntomas, o la necesidad de tratamiento preventivo, previo a iniciar el tratamiento. Por ejemplo, aunque sea una reacción adversa muy rara, <1/10.000 pacientes tratados con metformina, se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica y de que sus manifestaciones pueden ser dificultad para respirar, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. También advertirles que en caso de que se sospeche la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomarla y buscar atención médica inmediata. Si un paciente presentara acidosis láctica por metformina, deberá registrarse en su historia clínica. Haber presentado acidosis láctica por metformina no contraindicaría su uso posterior, siempre que el paciente no tenga factores de riesgo de volver a presentarla, como insuficiencia renal y / o situaciones con riesgo de hipoxia tisular.

También es útil para el paciente registrar las reacciones adversas que hayan condicionado o puedan condicionar en el futuro el cumplimiento terapéutico, por ejemplo, cuadros de náuseas y vómitos con metformina, que son muy frecuentes y aparecen en $\geq 1/10$ pacientes tratados al inicio del tratamiento, porque generalmente no son relevantes y suelen hacer tolerancia con el tiempo, pero si no se advierte al paciente puede que no realice un correcto cumplimiento del tratamiento.

Lo ideal del registro de un diagnóstico de RAM sería que recogiera específicamente la reacción adversa, evitando el uso único de términos genéricos, como hipersensibilidad, alergia, intolerancia, RAM, efecto secundario, reacción inmunomediada, citopenia, nefrotoxicidad, etc. Junto al término específico de la reacción adversa se debería recoger el medicamento, expresado mejor como principio activo que como marca y, si fuera posible, añadir el mecanismo por el que se sospecha o se ha confirmado que se ha producido la reacción: anemia por metformina por déficit de B12, anemia hemolítica por amoxicilina inmunomediada.

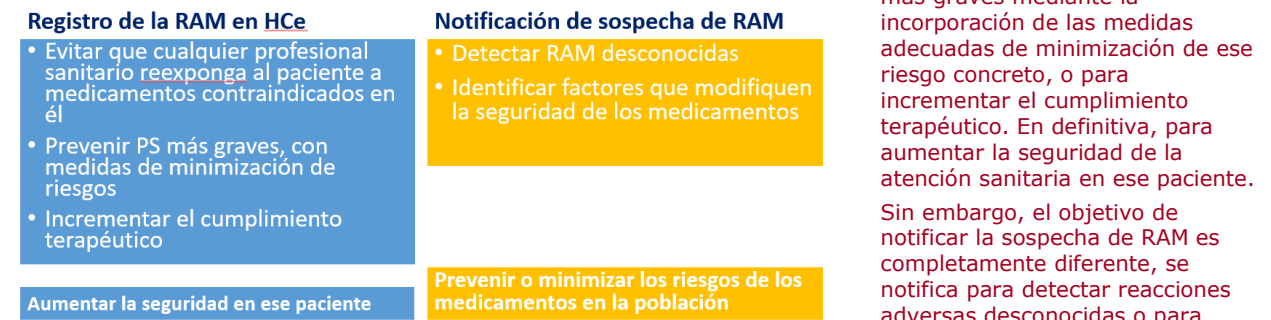
También sería deseable que a esta información se añadiera una recomendación terapéutica, si contraindica temporalmente o definitivamente el uso del medicamento, si se puede utilizar, pero con premedicación o con monitorización de algún parámetro o disminuyendo la dosis, o se puede utilizar de nuevo sin ninguna actividad de minimización.

Este registro de las reacciones adversas relevantes que presente el paciente debería quedar anclado en los antecedentes personales de su historia clínica electrónica y debería ser común a todos los ámbitos asistenciales. También debería actualizarse según se disponga de más información. Una sospecha de mecanismo de hipersensibilidad deberá modificarse si desde la consulta de alergia se descarta razonablemente que la reacción adversa haya sido de tipo "alérgico", lo que algunos autores denominan "desetiquetar".

Clasificar las reacciones adversas en alérgicas y no alérgicas no parece



Figura 3. Diferencias ente el registro en la HCe y la notificación de una RAM



HCe: Historia Clínica electrónica. PS: Problema de Salud. RAM: Reacción Adversa a un Medicamento

ser un buen sistema, no sólo porque se sobreestimen las reacciones de tipo alérgico y las alertas innecesarias⁷, sino porque la clasificación de las RAM verdaderamente útil para el paciente sería algo parecido a un semáforo: •Contraindicado. •Se puede utilizar, pero con actividad de minimización del riesgo. •Se puede utilizar sin modificaciones en la forma de uso.

Muchos de estos diagnósticos están en las notas clínicas y no en el registro estructurado de los diagnósticos; la otra vía que se está explorando es recuperar esta información recogida en lenguaje natural con modelos de aprendizaje automático y de grandes modelos de lenguaje (LLM por sus siglas en inglés), pero hasta ahora estos métodos tienen limitaciones que no permiten generalizarlos con garantías de seguridad para los pacientes⁸.

EL REGISTRO DE UNA NOTIFICACIÓN

En los Centros de Farmacovigilancia recibimos menos del 10% de los casos con juicio clínico de RAM⁹, también recibimos casos en los que nadie realizó el juicio clínico de RAM, al menos no lo registró en ninguna historia clínica. Incluso recibimos casos de reacciones adversas que no se conoce que las pueda producir ningún medicamento (Figura 1, amarillo).

Según se vaya desplegando el módulo de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del Servicio Madrileño de Salud MRAM, desde todos los ámbitos sanitarios y en cada paciente, se podrán consultar todas las notificaciones de sospechas de RAM que haya realizado cualquier profesional sanitario, en cualquier momento de

la atención del paciente y desde cualquier entorno sanitario.

Este registro es útil para evitar que se notifique el mismo caso por varios notificadores y para animar a notificar una sospecha de RAM si se observa que nadie la ha notificado, pero no puede sustituir al adecuado registro de los diagnósticos de RAM y a las necesarias recomendaciones terapéuticas asociadas, como en cualquier otro diagnóstico.

Porque el objetivo de la notificación es diferente al del diagnóstico y registro de una RAM (Figura 3).

No se notifican, ni es necesario que se notifiquen, todas las RAM que se diagnostican, lo que se recomienda es que se notifiquen todas las sospechas de RAM de los medicamentos nuevos o de especial seguimiento, los que aún llevan un triángulo negro invertido al lado de su nombre. Con el resto de medicamentos sería útil notificar las sospechas de RAM graves o las que no siendo graves no sean conocidas.

De todos los ejemplos que hemos utilizado en este artículo sería útil notificar la lesión hepática aguda, la pancreatitis, el tromboembolismo venoso, la agranulocitosis, la acidosis láctica, la anemia hemolítica y el cuadro confusional, si se sospecha que han sido causados por algún medicamento. Todas estas reacciones adversas son graves y sigue siendo útil notificarlas, para seguir evaluando si se identifican nuevos factores de riesgo que incrementen su frecuencia o gravedad.

Resumiendo, se deben registrar todas las RAM en la historia clínica electrónica del paciente, recogiendo de forma específica y precisa la reacción adversa y el medicamento implicado para evitar que cualquier profesional sanitario reexponga al paciente a medicamentos que estén contraindicados en él, para prevenir

la aparición de problemas de salud más graves mediante la incorporación de las medidas adecuadas de minimización de ese riesgo concreto, o para incrementar el cumplimiento terapéutico. En definitiva, para aumentar la seguridad de la atención sanitaria en ese paciente.

Sin embargo, el objetivo de notificar la sospecha de RAM es completamente diferente, se notifica para detectar reacciones adversas desconocidas o para identificar factores que modifiquen la seguridad de los medicamentos, por ejemplo, si la edad, o la alteración de la función renal hace más frecuente o más grave una reacción adversa.

En definitiva, notificar no tiene repercusión directa en el paciente que da origen a la notificación, pero tiene como objetivo último prevenir o minimizar los riesgos de ese medicamento en la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Larson AM. Drug-induced liver injury. Last updated Oct 17, 2025. UpToDate. Consultado 21/04/2026.
2. Vege SS. Etiology of acute pancreatitis. Last updated: Jan 06, 2025. UpToDate. Consultado 21/04/2026.
3. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423.
4. Samuelsson E, Hägg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(7):674.
5. Johnson MH. Assessing confused patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(suppl 1):i7-i12
6. Van der Linden CMJ. Represcription after adverse drug reaction in the elderly: A descriptive study. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1666.
7. Foreman C et al. Categorization of adverse drug reactions in electronic health records. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;00:e00550. En <https://doi.org/10.1002/prp2.550>
8. Zitu MM et al. Large Language Models for Adverse Drug Events: A Clinical Perspective. *J. Clin. Med*. 2025, 14, 5490. En <https://doi.org/10.3390/jcm14155490>
9. Beeler PE, et al. Hospitalisations Related to Adverse Drug Reactions in Switzerland in 2012–2019: Characteristics, In-Hospital Mortality, and Spontaneous Reporting Rate. *Drug Safety*. 2023; 46:753–763. En <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01319-y>

MRAM: Despliegue

Perfiles

Todos los profesionales sanitarios que tienen permisos de acceso a la historia clínica del paciente tendrán perfil de NOTIFICADOR, una vez que MRAM se despliegue en su centro. Si un notificador accede a MRAM desde la historia clínica de un paciente, el acceso se realiza mediante la delegación de autenticación entre sistemas de información sanitaria (pasando por parámetro el CIPA del paciente) así como el centro (pasando por parámetro el Código de centro Cibeles) desde el que se realiza la llamada, que llevará automáticamente al usuario a la pantalla de Listado de sospechas notificadas de paciente dentro del módulo de "Sospechas RAM en paciente"

Si un profesional sanitario accede a MRAM con perfil de Notificador, pero fuera de la historia clínica de un paciente, desde cualquiera de las aplicaciones de historia clínica electrónica o desde la url <https://mram.salud.madrid.org/>, accederá al listado de sospechas de RAM notificadas por él.

Por tanto, con el mismo perfil de notificador, el listado al que se accede es distinto, dependiendo de que se esté dentro o fuera de la historia clínica de un paciente.

Cada Dirección/Gerencia puede designar uno o varios Consultores, con este perfil el listado que aparece es el de las notificaciones de su centro. Un profesional sanitario puede tener perfil de notificador y de consultor, por lo que los listados a los que acceda dependerán de qué perfil haya utilizado para entrar. El cambio de perfil se puede realizar dentro de MRAM (Figura 1 Flecha amarilla).

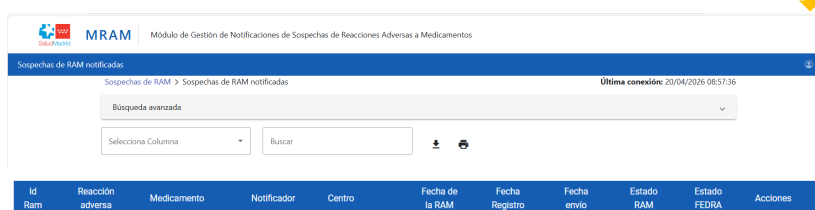
Listados

Los listados que MRAM ofrece dependerán del perfil que los solicite y desde dónde se soliciten. Pero todos presentan la información y tienen sistemas de búsqueda similares.

Tiene un sistema de búsqueda sencilla, por cada uno de los campos visibles en la tabla del listado, y un sistema de búsqueda avanzada, que permite combinar campos (Figura 1).

La recuperación de la información dependerá siempre de cómo se haya registrado. En el caso de las reacciones adversas, de qué texto se haya incluido en el campo y en el caso de los medicamentos sospechosos, de cómo se haya cumplimentado el medicamento. Esto significa que, si se desea recuperar todas las notificaciones realizadas con acenocumarol, habrá que buscar las que

Figura 1. Listados de notificaciones de sospechas de RAM en MRAM



se hayan registrado con acenocumarol y las que se hayan registrado con sintrom.

Cuando no se ha aplicado ningún filtro el listado se realiza por notificación, sólo se registra una vez cada notificación y sólo aparece en el listado la primera reacción adversa y el primer medicamento sospechoso.

Pero los filtros de búsqueda avanzada de reacción adversa y de medicamento los realiza sobre todas las reacciones adversas y todos los medicamentos sospechosos o en interacción registrados. Por ese motivo, en búsqueda avanzada, si se solicita sólo por reacción adversa o sólo por medicamento, aparecerán todos los medicamentos sospechosos o en interacción con la reacción adversa seleccionada o todas las reacciones adversas registradas para el medicamento seleccionado, lo que significa que una notificación puede aparecer más de una vez.

Por defecto el orden de los listados es decreciente por la fecha de inicio de la reacción adversa, pero se puede modificar el orden y se puede ordenar por distintos campos, el número de identificación de la notificación (id), fecha de registro o por fecha de envío.

Utilidades de los listados

Sospecha RAM en paciente

Es la pantalla a la que se accede cuando se entra en MRAM desde la historia clínica de un paciente. Este listado se ha creado para que cualquier profesional sanitario pueda ver si ya se ha notificado esa sospecha de RAM en ese paciente y si no la encuentra, decidir si la quiere notificar él. También sirve para visualizar qué se ha notificado y valorar si se dispone de información relevante, que no existía cuando se notificó el caso, ya que se puede informar por correo electrónico a cfv.cm@salud.madrid.org de dicha información, para que se modifique en la base española de farmacovigilancia FEDRA. En MRAM no se podrá modificar si ya se ha enviado a FEDRA. También

será una ayuda en caso de que esa sospecha de RAM no se hubiera recogido en registros accesibles a otros ámbitos de atención sanitaria, con las reservas que se han discutido en el artículo anterior de este Boletín.

Sospechas de RAM notificadas

Una de las ventajas de MRAM frente a notificaRAM es que la aplicación permite ir incorporando información en distintos momentos de la evolución del paciente y mantener la notificación en BORRADOR. Sólo el notificador que inició un borrador puede modificar y enviar la notificación. Es posible que el notificador que tenía un borrador pendiente, no recuerde en qué paciente lo creó. En estos casos, ver el listado de sus notificaciones le permitirá finalizar las notificaciones que ha dejado en borrador.

Este listado también será útil para aquellos profesionales sanitarios que tengan indicadores vinculados a la notificación de sospechas de RAM.

Esta funcionalidad también la tienen los Consultores de los centros, de esta manera podrán evaluar en tiempo real este indicador de calidad asistencial.

Los Centros también podrán utilizar MRAM para realizar seguimiento de las notificaciones de sospechas de RAM de medicamentos de terapia avanzada de los que ellos sean titulares de autorización, ya que queda registrado el envío y la fecha de envío de la notificación a FEDRA o de aquellos medicamentos que hayan decidido vigilar más estrechamente, porque los acaben de incorporar recientemente o porque tengan alguna preocupación puntual por algún aspecto de su seguridad.

La información de estos listados se puede descargar, lo que permite gestionarla dentro del entorno en el que se ha creado.

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Comunicación sobre seguridad de medicamentos

- **Ventolin (salbutamol) 100 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión – potencial uso inadvertido de un inhalador presurizado de salbutamol vacío** (Carta de seguridad dirigida a profesionales sanitarios).

Es un medicamento presurizado cuyo principio activo es el salbutamol. Cada inhalador contiene suficiente salbutamol para 200 inhalaciones. Después, el inhalador puede continuar pulverizando, pero no administra ninguna dosis de salbutamol. Se han notificado casos de exacerbaciones graves de los síntomas del asma debido al uso inadvertido del inhalador vacío.

Se recomienda a los profesionales sanitarios a instar a los pacientes a que dispongan de un inhalador de repuesto, así como buscar atención médica inmediata si una dosis previamente eficaz de salbutamol inhalado no proporciona un alivio rápido y duradero de al menos tres horas tras su administración.

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de FV

- **Adrenalina (excepto para uso nasal) – prolongación del intervalo QT y torsade de pointes**
Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y torsade de pointes tras su administración en pacientes con síndrome de QT largo congénito o taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica.
- **Difelicefalina – actualización sobre cambios en el estado mental**
Pueden producirse cambios en el estado mental, incluido estado confusional, especialmente en la población más vulnerable, como las personas de edad avanzada.
- **Digoxina y apalutamida – interacción**
Se han detectado niveles plasmáticos falsamente elevados de digoxina en pacientes tratados con apalutamida cuando se utiliza el inmunoensayo de micropartículas por quimioluminiscencia (CMIA, por sus siglas en inglés), independientemente de la administración concomitante de digoxina. Por lo tanto, los resultados de los niveles plasmáticos de digoxina obtenidos mediante CMIA hay que confirmarlos mediante otro tipo de ensayo antes de tomar alguna medida con las dosis de digoxina con el fin de evitar cualquier interrupción o disminución innecesaria del tratamiento.
- **Perampanel – actualización relativa a sobredosis**
Se añade vómitos en las sobredosis.
- **Petidina – TCO, hiperalgesia, trastornos respiratorios, trastornos hepato biliares, interacciones farmacológicas**
- **Trastorno por consumo de opioides**
Antes de iniciar el tratamiento con petidina, debe acordarse con el paciente la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de

interrupción, de acuerdo con las directrices de manejo del dolor. Durante el tratamiento, se recomienda mantener un contacto frecuente entre el médico y el paciente 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, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente hasta su interrupción para prevenir los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor es inadecuado, hay que tener en cuenta la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente. Petidina no debe utilizarse durante más tiempo del necesario. La tolerancia, la dependencia física y psicológica y el trastorno por consumo de opioides (TCO) pueden desarrollarse tras la administración repetida de opioides como petidina. Aunque el uso repetido de estos medicamentos puede provocar dependencia incluso a dosis terapéuticas, una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. El abuso o mal uso intencionado de petidina puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar un TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), que fumen en la actualidad o en pacientes que tengan antecedentes de otros trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad). Se recomienda informar al paciente sobre los riesgos y los síntomas del TCO y advertirle que si aparecen deben ponerse en contacto con su médico. Es aconsejable supervisar a los pacientes para detectar posibles comportamientos de búsqueda de medicamentos (por ejemplo, solicitudes de tratamiento antes de lo esperado). Esto incluye la revisión de los opioides y los fármacos psicoactivos usados de forma concomitante (como las benzodiazepinas) y, en el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

- **Hiperalgesia**
En caso de control insuficiente del dolor tras un aumento de la dosis de petidina, hay que considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Podría estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.
- **Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**
Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El consumo de opioides aumenta el riesgo de ACS, dependiendo de la dosis. En los pacientes que presentan ACS, se debe considerar la

posibilidad de reducir la dosis total de los opioides.

- **Trastornos hepato biliares: disfunción del esfínter de Oddi**
La petidina puede provocar disfunción y espasmo del esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas en los conductos biliares y de pancreatitis. Por lo tanto, hay que administrarla con precaución en pacientes con pancreatitis o enfermedades de los conductos biliares.
- **Interacción con gabapentinoides y anticolinérgicos**
El uso concomitante de petidina con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte. Asimismo, el uso concomitante con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, fármacos antiparkinsonianos) puede provocar un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.
- **Teclistamab – pseudoprogresión tumoral**
Pseudoprogresión tumoral en pacientes tratados con teclistamab. Las manifestaciones incluyeron dolor localizado y síntomas de compresión nerviosa y medular debidos a un aumento transitorio del tamaño tumoral. Esto no implica fracaso del tratamiento ni progresión tumoral. Se recomienda la monitorización y evaluación de la pseudoprogresión tumoral en los pacientes tratados con teclistamab, y actuar según esté clínicamente indicado.
- **Upadacitinib – cambio de color del semen**
Cambio de color del semen, principalmente a azul y, con menor frecuencia, a verde, predominantemente en pacientes tratados con upadacitinib para la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.
- **Vacuna contra el dengue (Qdenga) – actualización sobre anafilaxia**
La mayoría de los casos notificados se produjeron en los 30 minutos siguientes a la vacunación.
- **Brexucabtagén autoleucel – neoplasias malignas secundarias de origen mielóide**
Síndrome mielodisplásico y de leucemia mielóide aguda, algunos con desenlace mortal, después del tratamiento con Tecartus (brexucabtagén autoleucel).
- **Metronidazol/miconazol (formulación ginecológica) – interacción**
Se sabe que el miconazol administrado por vía sistémica inhibe las enzimas CYP3A4/2C9, lo que puede prolongar el efecto de la warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. Aunque la absorción sistémica de las formulaciones tópicas es limitada, el

uso concomitante de miconazol con warfarina u otros antagonistas de la vitamina K debe hacerse con precaución y controlar el efecto anticoagulante. Es necesario informar a los pacientes acerca de los síntomas de las hemorragias. Si aparecen, hay que interrumpir inmediatamente el tratamiento con miconazol y solicitar asesoramiento médico.

● **Ropirinol – comportamientos agresivos**

Se incluyen los comportamientos agresivos entre las alteraciones en el control de impulsos que pueden aparecer durante el tratamiento.

● **Vacuna rotavirus (Rotarix) – reacción anafiláctica**

Es necesario disponer en todo momento del tratamiento médico adecuado ante la posibilidad de un episodio anafiláctico tras la administración de la vacuna.

● **Bromfenaco (colirio) – uso durante el embarazo**

Aunque la exposición sistémica tras la administración oftálmica de bromfenaco sea muy baja, se desconoce si puede resultar perjudicial para el embrión o feto. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, bromfenaco no debe utilizarse salvo que sea estrictamente necesario. En caso de uso, se recomienda emplear la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible. Durante el tercer trimestre del embarazo, no se recomienda el uso de bromfenaco. El uso sistémico de inhibidores de la síntesis de prostaglandina puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo, puede producirse un sangrado prolongado tanto en la madre como en el recién nacido, así como un retraso del parto.

● **Cefazolina, cefazolina/lidocaína – síndrome de Kounis**

Síndrome de Kounis en pacientes tratados con cefazolina. El síndrome de Kounis se define como la aparición de síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad, asociados a vasoconstricción de las arterias coronarias, que puede provocar un infarto de miocardio.

● **Cefixima – encefalopatía**

Encefalopatía asociados al uso de antibióticos betalactámicos, incluyendo la cefixima, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia renal grave o trastornos del sistema nervioso central. Si se sospecha una encefalopatía asociada a la cefixima, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

● **Dabrafenib (Tafinlar) – potenciación de la toxicidad por radiación**

Reacción de recuerdo a la radiación y de sensibilización a la radiación en pacientes tratados con radiación y con dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib, antes, durante o después de la radiación. La mayoría de los casos presentaron manifestaciones cutáneas; no obstante, algunos casos afectaron a otras localizaciones, incluida la médula espinal. Dabrafenib se debe usar con precaución cuando se administre de forma concomitante o secuencial con el tratamiento con radiación.

● **Erdafitinib – crecimiento acelerado en pacientes pediátricos**

La seguridad y la eficacia de erdafitinib en pacientes pediátricos (<18 años) no se han establecido. Se han notificado casos de aceleración del crecimiento y de epifisiolisis de la cabeza femoral en pacientes pediátricos tratados con erdafitinib en ensayos clínicos realizados en indicaciones distintas de la autorizada, y en el uso post comercialización fuera de las condiciones autorizadas.

● **Fenfluramina – actualización sobre enfermedad valvular cardíaca e hipertensión arterial pulmonar**

Fenfluramina puede causar enfermedad valvular cardíaca e hipertensión arterial pulmonar en pacientes tratados para el síndrome de Dravet o el síndrome de Lennox-Gastaut. Por ello, se recomienda realizar una monitorización cardíaca.

● **Hidroxicarbamida (Siklos) – déficit limbal de células madre**

En algunos casos, el déficit limbal de células madre mejoró tras la interrupción del tratamiento. Se debe derivar a un oftalmólogo a los pacientes que presenten signos y síntomas relevantes como visión reducida/deteriorada, fotofobia, enrojecimiento o dolor. Si se confirma el déficit limbal de células madre, hay que considerar la interrupción del tratamiento.

● **Ioversol – síndrome de Kounis**

El síndrome de Kounis se define como la aparición de síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad, asociados a la vasoconstricción de las arterias coronarias, que puede provocar infarto de miocardio.

● **Ivacaftor/lumacaftor – daño hepático, insomnio y ansiedad**

Insuficiencia hepática que han requerido trasplante durante los primeros 6 meses de tratamiento, tanto en pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente como sin ella. Si un paciente presenta signos o síntomas de daño hepático hay que interrumpir el tratamiento y determinar las transaminasas séricas y la bilirrubina total. Los pacientes que reanuden el tratamiento tras la interrupción deben ser controlados estrechamente. En relación con la aparición de depresión, es importante que los pacientes vigilen la aparición de síntomas de ansiedad o insomnio, entre otros, y acudan al médico en caso de presentarlos.

● **Metadona, levometadona – trastornos hepatobiliares, hiperalgesia y uso durante el embarazo**

○ **Trastornos hepatobiliares: disfunción del esfínter de Oddi y pancreatitis**

La metadona y la levometadona pueden provocar disfunción y espasmo del esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas en los conductos biliares y de pancreatitis. Por lo tanto, hay que administrarlos con precaución en pacientes con pancreatitis o enfermedades de los conductos biliares.

○ **Hiperalgesia**

En caso de control insuficiente del dolor tras un aumento de la dosis de metadona o levometadona, hay que considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Podría estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

○ **Uso durante el embarazo**

Algunos estudios observacionales han informado de malformaciones congénitas y alteraciones del neurodesarrollo en niños nacidos de mujeres tratadas con metadona para el trastorno por consumo de opioides (TCO) durante el embarazo. No obstante, dadas las limitaciones de estos estudios y la presencia de factores de confusión relacionados con el TCO, no se pueden extraer conclusiones sobre la contribución específica de la metadona.

● **Nicardipino – hipoxia**

Se han notificado casos de hipoxia tras la administración intravenosa de nicardipino, especialmente en pacientes con trastornos pulmonares preexistentes u otras enfermedades que pueden comprometer la función respiratoria. En estos pacientes se recomienda un seguimiento cuidadoso de la oxigenación.

● **Polatuzumab vedotina – lesión por extravasación en el lugar de la perfusión**

Se han observado lesiones cutáneas y de tejidos blandos tras la administración de polatuzumab vedotina, desde unas horas hasta semanas después de producirse una extravasación. Antes de la administración, hay que asegurarse de tener un acceso venoso adecuado y, durante la perfusión, vigilar la posible extravasación en el lugar de la perfusión. En caso de extravasación, hay que detener la perfusión, controlar el daño tisular y actuar de acuerdo con las guías clínicas locales. Según el criterio clínico, la dosis restante puede administrarse en la otra extremidad.

● **Tamoxifeno – disminución de la densidad ósea en mujeres premenopáusicas y prolongación del intervalo QT**

○ **Disminución de la densidad ósea en mujeres premenopáusicas**

Los estudios realizados en mujeres premenopáusicas tratadas con tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama o para el tratamiento del cáncer de mama han descrito disminuciones en la densidad mineral ósea. Se debe aconsejar a las mujeres premenopáusicas que toman tamoxifeno sobre las medidas para mantener la salud ósea, de acuerdo con las guías clínicas locales.

○ **Prolongación del intervalo QT**

El tamoxifeno, a la dosis recomendada, puede prolongar el intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG), especialmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes para la prolongación del intervalo QT, incluidos aquellos con comorbilidades cardíacas o tratados concomitantemente con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. En estos pacientes se



recomienda realizar un seguimiento del ECG y de los electrolitos.

- **Toripalimab (no comercializado) – actualización sobre reacciones adversas inmunomediadas**
Los datos de estudios observacionales sugieren que el riesgo de reacciones adversas inmunomediadas tras el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario puede ser mayor en pacientes con enfermedad autoinmune preexistente en comparación con pacientes sin esta condición. Los brotes de la enfermedad autoinmune subyacente fueron frecuentes; no obstante, la mayoría fueron leves y controlables.

Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de FV

- **Ciltacabtagén autoleucel:** Reacciones asociadas a la perfusión
- **Efanesoctocog alfa:** Inhibición del factor VIII
- **Galantamina:** Pesadillas
- **Atezolizumab:** Anemia hemolítica autoinmune, neutropenia
- **Doxorubicina liposomal pegilada:** Microangiopatía trombótica limitada al riñón
- **Inmunoglobulina G humana:** Dermatitis exfoliativa
- **Vacuna antineumocócica de polisacáridos:** Necrosis en el lugar de inyección

Materiales informativos sobre prevención de riesgos

- **Belzutifán (Welireg)** (no comercializado)
Para advertir sobre el riesgo potencial de daño embriofetal asociado a belzutifán. Material para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales sanitarios](#)) y pacientes ([Tarjeta de información para la paciente](#)).
- **Nirogacestat (Ogsiveo)** (no comercializado)
Para advertir sobre el riesgo potencial de daño embriofetal asociado a nirogacestat. Material para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales sanitarios](#)) y pacientes ([Tarjeta de información para pacientes](#)).
- **Cladribina (Mavenciad)**
Se actualiza el tiempo que deben usar métodos anticonceptivos los varones tratados con cladribina por el riesgo de dañar al feto si su pareja se queda embarazada: durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Material para profesionales sanitarios ([Guía dirigida al médico](#)) y pacientes ([Guía dirigida al paciente](#)).
- **Donanemab (Kisunla)** (no comercializado)
Se implementa un programa de acceso controlado para garantizar el uso seguro de

donanemab, en particular debido al riesgo de anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA). Antes de iniciar el tratamiento es necesario confirmar para cada paciente que se cumple con las condiciones establecidas en la ficha técnica. Además, se elaboran materiales informativos.

Material para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales sanitarios](#) con lista de verificación incluida) y pacientes ([Tarjeta de información](#)).

- **Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi)**
Se implementa un programa de acceso controlado para garantizar que los centros que dispensan este medicamento están cualificados para ello. Se elaboran materiales para informar sobre los riesgos asociados al tratamiento. Materiales para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales sanitarios](#); [Guía de preparación y administración](#)) y pacientes ([Tarjeta de información](#)).
- **Serplulimab (Hetrionfly)**
Se elabora una tarjeta dirigida a pacientes para informar sobre los riesgos de reacciones relacionadas con la infusión y reacciones adversas inmunomediadas. Material para pacientes ([Tarjeta de información](#)).
- **Sulfato de dexanfetamina (Tentin)**
Materiales para profesionales sanitarios, pacientes y cuidadores con el fin de minimizar los riesgos asociados al tratamiento, incluidos los riesgos de abuso, uso inadecuado y lúdico de la dexanfetamina. Material para profesionales sanitarios ([Listas de verificación para prescriptores](#); [Cuadro para el seguimiento](#); [Información para farmacéuticos](#)) y para pacientes ([Guía para pacientes y cuidadores](#)).
- **Vimseltinib (Romvimza)** (no comercializado)
Materiales para informar sobre el riesgo potencial de toxicidad embriofetal y las medidas que deben adoptarse para minimizar este riesgo. Materiales para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales sanitarios](#)) y pacientes ([Tarjeta de información del envase](#)).
- **Blinatumomab (Blinicyto)**
Se actualiza la guía dirigida al profesional de enfermería en lo referente al manejo del síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS). Materiales para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales enfermería](#)) y para pacientes ([Guía para pacientes y cuidadores](#); [Tarjeta de información](#)).
- **Ciltacabtagén autoleucel (Carvykti)**
Se actualizan los materiales para incluir información sobre el riesgo de desarrollo de neoplasias secundarias malignas de células T. Materiales para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales sanitarios](#); [Guía de](#)

[preparación y administración](#)) y pacientes ([Guía para pacientes](#); [Tarjeta de información](#)).

- **Crovalimab (Piasky)**
Se elimina el sistema de distribución controlada de crovalimab, eliminándose el requerimiento de enviar el certificado de vacunación de cada paciente en los pedidos iniciales y de incluir el código individual de paciente en los pedidos de continuación. Se actualizan los materiales informativos. Material para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales sanitarios](#); [Recordatorio anual de vacunación](#)) y pacientes ([Guía para el paciente o cuidador](#); [Tarjeta de información](#)).
- **Idecabtagén autoleucel (Abecma)**
Se actualizan los materiales para reducir el tiempo de seguimiento de los pacientes tras la administración del medicamento. También se modifica información sobre el manejo del producto durante la preparación. Materiales para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales sanitarios](#)) y pacientes ([Tarjeta de información](#)).
- **Belantamab mafodotina (Blenrep)** (no comercializado)
Materiales informativos para pacientes y profesionales sanitarios con el objetivo de minimizar el riesgo de reacciones adversas oculares. Material para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales sanitarios](#)) y pacientes ([Guía para pacientes](#); [Tarjeta de información](#)).
- **Eculizumab (Epsqqli)**
Se elimina el sistema de distribución controlada de Epsqqli, eliminándose el requerimiento de enviar el certificado de vacunación de cada paciente en los pedidos iniciales y de incluir el código individual de paciente en los pedidos de continuación. Se actualizan los materiales informativos. Material para profesionales sanitarios ([Guía para profesionales sanitarios](#); [Recordatorio anual de vacunación](#)) y pacientes ([Guía para el paciente o cuidador](#); [Tarjeta de información](#)).

Otra información relevante

Se han publicado dos informes nuevos en el Observatorio de uso de medicamentos.

- [Medicamentos de terapia cardiaca](#)
- [Medicamentos antidemencia](#)
- [Medicamentos de terapia endocrina](#)

Las notas informativas completas están disponibles en:

<https://www.aemps.gob.es/comunicacion/notas-informativas-medicamentos-de-uso-humano/>
<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.



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/ Aduana, 29 - 1ª Planta - 28013 MADRID - Tfno. 913702809 / 17
Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org
Seguridad Medicamento Sanidad Madrid
ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Suscripción gratuita en:

Seguridad medicamento Sanidad Madrid (<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>)

o en:

Seguridad medicamento Salud Madrid (<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>)

Notificación electrónica en **Notifica RAM** (<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.

