

Índice

1. Penfigoide y pénfigo por medicamentos
2. Hipocalcemia y denosumab
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/Ti poNoti.aspx?com=13>

25

AÑOS

1992-2017

Suscripción gratuita en:

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

Comité de Redacción:

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

Penfigoide y pénfigo por medicamentos

1

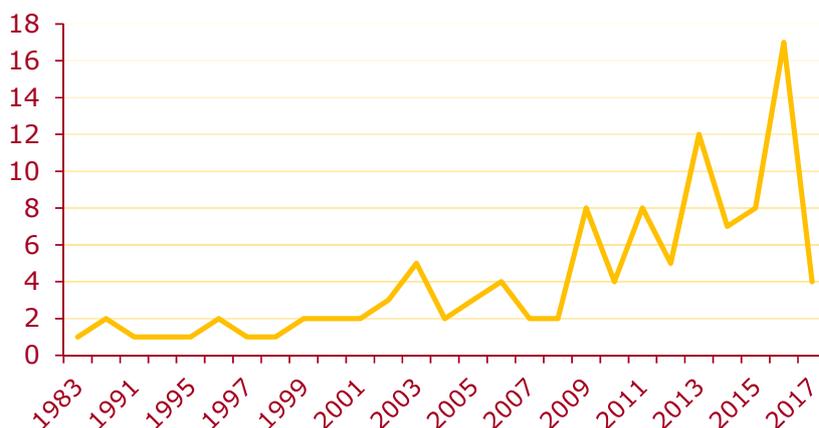
Los medicamentos también pueden producir enfermedades ampollosas autoinmunes. El penfigoide ampolloso es la más frecuente en población adulta, es una enfermedad con una incidencia muy baja, estimada entre 2 a 30 casos por millón de habitantes y hay estudios recientes que sugieren un aumento de la incidencia en los últimos años^{1,2}. El penfigoide ampolloso causado por medicamentos se caracteriza por afectar a personas más jóvenes, la lesión suele comenzar con una ampolla tensa sobre una piel sana o en ocasiones sobre una base eritematosa o urticariforme, puede acompañarse de lesiones tipo eritema multiforme, lesiones en diana en las palmas y las plantas de los pies y en ocasiones hay Nikolsky positivo que no están presente en el penfigoide ampolloso no causado por medicamentos. No suele haber afectación de las mucosas o es moderada. Las zonas afectadas suelen ser el tronco, las extremidades, más frecuentemente los miembros inferiores y la cara. Suele acompañarse de prurito intenso y las áreas erosionadas tras la

ruptura de las ampollas curan espontáneamente sin dejar cicatriz, suele haber eosinofilia³. Los hallazgos histológicos incluyen vesículas subepidérmicas, intraepidérmicas y necrosis de queratinocitos. La vesícula contiene eosinófilos, neutrófilos y fibrina. La inmunofluorescencia directa e indirecta muestran resultados similares al pénfigo ampolloso no inducido por medicamentos, en el 90% de los casos se observan depósitos lineales de anticuerpos IgG y C3 a lo largo de la membrana basal y en el 75% se detectan anticuerpos IgG circulantes en la inmunofluorescencia indirecta. El antígeno es, al menos en parte de los pacientes, el mismo en el penfigoide inducido por medicamentos que en el penfigoide clásico, dos proteínas hemidesmosómicas, el antígeno del penfigoide ampolloso 180, también llamado antígeno de penfigoide ampolloso 2 y el antígeno del pénfigo ampolloso 230 o antígeno de penfigoide ampolloso 1^{1,3}.

La lista de medicamentos asociados a penfigoide ampolloso es larga, incluye antibióticos, AINES, salicilatos,

Figura 1. Notificaciones espontáneas de penfigoide y pénfigo recogidas en FEDRA hasta el 03/05/2017) según fecha de entrada en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Notificaciones espontáneas



diuréticos (furosemida y espironolactona), antiTNF como el adalimumab y el etanercept, IECAs y ARA II, algunos bloqueantes de canales de calcio y betabloqueantes, antidiabéticos como la vildagliptina, sitagliptina y la tolbutamida, vacunas (gripe, toxoide tetánico, varicela-zoster y vacunas hexavalentes) y otros medicamentos como fluoxetina, risperidona, omeprazol o gabapentina³.

Otra enfermedad ampollosa autoinmune que se ha asociado a medicamentos es el pénfigo. Es también una enfermedad muy poco frecuente, con una incidencia entre 1,5 a 2,5 casos por millón de habitantes y año y una prevalencia de 0,47 casos por 100.000 habitantes. En el pénfigo el despegamiento se produce a nivel epidérmico, los cuadros clínicos difieren dependiendo de que las lesiones aparezcan en la piel, las mucosas o ambas y a su vez se relaciona con las alteraciones histológicas y con los antígenos. El más frecuente es el pénfigo vulgar, que puede ser mucoso o mucocutáneo, los antígenos son la desmogleína 3 y la desmogleína 1. Las ampollas comienzan en la zona profunda de la epidermis, por encima de la capa basal. Los pacientes con pénfigo foliáceo sólo tienen lesiones cutáneas, el antígeno en este tipo de pénfigo es la desmogleína 1 y las vesículas se forman en la parte superficial de la epidermis a nivel de la capa granulosa. Las vesículas de los pénfigos son flácidas y son lesiones dolorosas que al romperse dejan grandes áreas de piel erosionada que se recubre de costras. Las lesiones que se curan pueden dejar máculas hiperpigmentadas pero no dejan cicatrices. En el caso del pénfigo foliáceo y en las lesiones mucosas del pénfigo vulgar puede que no lleguen a observarse las vesículas sino descamación, costras o las lesiones erosionadas sobre un fondo eritematoso doloroso. En los pénfigos asociados a medicamentos predominan los casos de pénfigo foliáceo frente a los de pénfigo vulgar. Algunos fármacos inducen la producción de anticuerpos frente a los mismos antígenos que en el pénfigo no inducido por medicamentos, pero hay fármacos con grupo sulfhidrido en sus molécula (grupos tiol) que pueden producir acantolisis sin mediar anticuerpos⁴.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

Hasta el año 2007 todas las sospechas de reacciones adversas de pénfigo o pénfigoide se

recogían con un único término del diccionario de reacciones adversas de la OMS. Todas estas reacciones adversas fueron migradas al término del diccionario MedDRA de

Tabla 1. Medicamentos con los que se han notificado pénfigoide y pénfigo espontáneamente al Sistema Español de Farmacovigilancia

Grupo terapéutico	Subgrupo	Medicamento	notificaciones
Antidiabéticos			16
	Inhibidores de la 4-peptidasa		15
		vildagliptina	13
	Biguanidas		12
		metformina	12
Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina			15
	IECAs		13
		captopril	5
		ramirpil	3
		enalapril	3
Vacunas			15
	Vacunas combinadas víricas y bacterianas		12
		vacuna hexavalente	9
		vacuna pentavalente	2
		DTP+polio	1
	Vacunas meningocócicas		6
		Ag polisacarido meningococo C	4
		Ag oligosacarido meningococo C	2
Diuréticos			7
	Diuréticos de techo alto		5
		furosemida	3
		torasemida	2
	Tiazidas		2
		hidroclorotiazida	2
Antineoplásicos			7
	Anticuerpos monoclonales		4
		nivolumab	2
	Inhibidores de la proteínquinasa		2
	Taxanos		2
Inmunosupresores			7
	Anti TNFalfa		5
		infiximab	4
Antibacterianos de uso sistémico			7
		amoxicilina-clavulánico	3
Bloqueantes de los canales del calcio			5
	Derivados dihidropiridinas		4
		amlodipino	2
Psicoanalépticos			5
		galantamina	1
		rivastigmina	1
		memantina	1
		duloxetina	1
		fluoxetina	1
antimicobacterianos			4
		rifampicina	3
		isoniazida	1

IECA: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. Ag: antígeno

penfigoide, que incluye el término de bajo nivel de penfigoide bulloso. Este es el motivo por el que todos los pénfigos notificados a la base de farmacovigilancia española sean posteriores a 2007 y de que esta revisión se haga utilizando los dos términos de MedDRA de pénfigo y de penfigoide.

Hasta el 3 de mayo de 2017 en FEDRA se recogen 110 notificaciones espontáneas de pénfigo y de penfigoide. En 10 notificaciones la edad o el grupo de edad son desconocidos, hay trece notificaciones en lactantes de 2 a 7 meses de edad, en las 87 notificaciones restantes la mediana de edad es de 71 años, con un rango de edad de 17 a 98 años. En los lactantes 7 (54%) son niñas, en los no lactantes 48 (55%) son mujeres. Dos casos fueron mortales.

Se trata de un tipo de reacción adversa notificada con muy poca frecuencia, 4,6 notificaciones por cada 10.000 notificaciones espontáneas recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia. El número de casos notificados al año aumenta de forma importante a partir del año 2009 y el 66% de todos los casos se han notificado con posterioridad al año 2008 (Figura 1).

La tabla 1 recoge el número de notificaciones enviadas con cada medicamento, agrupados por subgrupos terapéuticos de la clasificación ATC.

Vildagliptina

Es el medicamento con el que más casos se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia, de las 16 notificaciones enviadas con un antidiabético, en 15 es un inhibidor de la 4-peptidasa y en 13 el medicamento sospechoso es la vildagliptina. Ni la posible confusión con las lesiones ampollas que aparecen en la diabetes, ni el hecho de que en las cohortes de pacientes con pénfigo se detecta mayor prevalencia de diabetes⁵, ni la prevalencia de uso de antidiabéticos en España justifica una desproporción de notificación tan importante respecto al resto de antidiabéticos orales y respecto al resto de inhibidores de la 4-peptidasa. Los 13 casos notificados con vildagliptina son penfigoide ampollas, en dos casos consta que el paciente se había recuperado y la duración de la reacción había sido de 210 y 313 días.

En una revisión de penfigoide por medicamentos³ se incluye a la vildagliptina y a la sitagliptina entre los medicamentos con los que se han comunicado casos, aunque en España con sitagliptina sólo se ha recibido una notificación espontánea. En la ficha técnica de vildagliptina desde el 31 de mayo de 2017 se recoge la posibilidad de que se produzcan lesiones de la piel bullosas y exfoliativas, incluido el penfigoide bulloso con frecuencia no conocida y notificadas después de su autorización, en la ficha técnica de sitagliptina también se recoge el penfigoide ampollas, como reacción adversa de frecuencia desconocida notificada después de su autorización.

IECAs

Se conoce la posibilidad de que se produzca penfigoide ampollas con captopril, con una frecuencia menor de 1:10.000 pacientes tratados, según está recogido en su ficha técnica. También es conocido que puede producir pénfigo, probablemente por acción directa, ya que contiene un grupo sulfidril en su molécula⁴. En España también hemos recibido notificaciones con ramipril, con enalapril y una notificación con cilazapril y otra con benazepril. En la ficha técnica de enalapril está recogido el pénfigo con una frecuencia entre 1:1.000 y 1:10.000 y en la ficha técnica de ramipril también está recogido que puede producir pénfigo y exantema o enantema penfigoide con frecuencia no conocida.

En 7 de las 13 notificaciones se recoge la recuperación del paciente, con una duración de la reacción entre 10 a 60 días.

Vacunas

De los 13 casos notificados en lactantes, en 12 hay alguna vacuna como sospechosa de producir penfigoide, en un lactante el medicamento sospechoso era el metamizol. Los otros 3 casos con vacunas son en un adulto de 24 años y en dos pacientes de 90 y 98 años, los tres presentaron penfigoide y en el último paciente se acompañó de eosinofilia pulmonar. Todos los casos notificados en lactantes son penfigoides y en todos consta la recuperación del cuadro. En las revisiones de penfigoide ampollas por medicamentos^{3,6} se incluyen

algunas vacunas, pero esta posible reacción adversa no está recogida en las fichas técnicas de las vacunas hexavalentes, ni en las DTPa.

El pénfigo y el penfigoide ampollas son enfermedades de incidencia muy baja y sólo una pequeña proporción están producidas por medicamentos, por tanto es importante no olvidar esta posibilidad etiológica, especialmente si se ha producido cambios recientes en los tratamientos, si aparece eosinofilia periférica, si la edad de presentación no es habitual o si la forma de presentación clínica no es típica. La trascendencia de plantearse la posible etiología de un medicamento radica en que en la resolución del cuadro es importante la retirada del medicamento y en que generalmente el pronóstico es mejor que en los casos no producidos por medicamentos.

Si se sospecha que un pénfigo o un penfigoide ha podido ser causado por un medicamento es muy importante la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia, dado que el número de casos de las series publicadas es incluso inferior al que registran las bases de farmacovigilancia. La notificación con la mayor información posible, en cuanto a evolución, histología e inmunofluorescencia nos permitirá además clasificar adecuadamente cada uno de ellos, ya que desde 2007 en las bases de farmacovigilancia pueden diferenciarse ambos cuadros clínicos.

De los 110 casos recogidos en FEDRA 31 se habían publicado en revistas biomédicas.

Bibliografía

- 1.- Fuertes de Vega et al. Penfigoide ampollas: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifilog.* 2014; 105 (4):328-346.
- 2.-Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: an update on pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2010;1:1-19.
- 3.- Stavropoulos PG et al. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *JEADV* 2014; 28:1133-1140.
- 4.- Rivera Díaz R et al. Novedades en dermatosis ampollas autoinmunitarias: pénfigos y dermatitis herpetiforme. *Más Dermatol* 2008; 6: 4-13.
- 5.- Heelan K et al. Pemphigus an associated comorbidities: a cross-sectional study. *Clinical and Experimental Dermatology* 2015;40: 503-599
- 6.- De la Fuente, S et al. Postvaccination bullous pemphigoid in infancy: report of three new cases and literature review. *Pediatric Dermatology* 2013; 1-4

Hipocalcemia y denosumab

La hipocalcemia puede ser desde una alteración de laboratorio asintomática hasta un trastorno que amenaza la vida, dependiendo de su duración, grado y rapidez de instauración. Entre las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia se incluyen incremento de la irritabilidad neuromuscular (tetania, parestesias, rigidez muscular, mialgias, espasmos musculares, signos de Chvostek y Trousseau), síntomas neuropsiquiátricos (convulsiones, demencia, ansiedad, depresión, extrapiramidismo, disminución del nivel de conciencia, papiledema), alteraciones cardiovasculares (prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión), síntomas autonómicos (cólico biliar, broncoespasmo, diaforesis), y otros como cataratas, dermatitis, esteatorrea o aclorhidria¹. Algunos medicamentos pueden producir hipocalcemia aunque, al no ser los medicamentos una de las causas más frecuentes, en ocasiones es difícil pensar en ellos, especialmente cuando se trata de pacientes con otros posibles factores que pueden contribuir al descenso de los niveles de calcio sérico².

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que provoca una disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical (se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos). El denosumab puede producir hipocalcemia pues al reducir la resorción ósea disminuye la liberación de calcio desde el hueso al torrente sanguíneo³.

En España están comercializados dos medicamentos que contienen denosumab, con indicaciones diferentes. El más

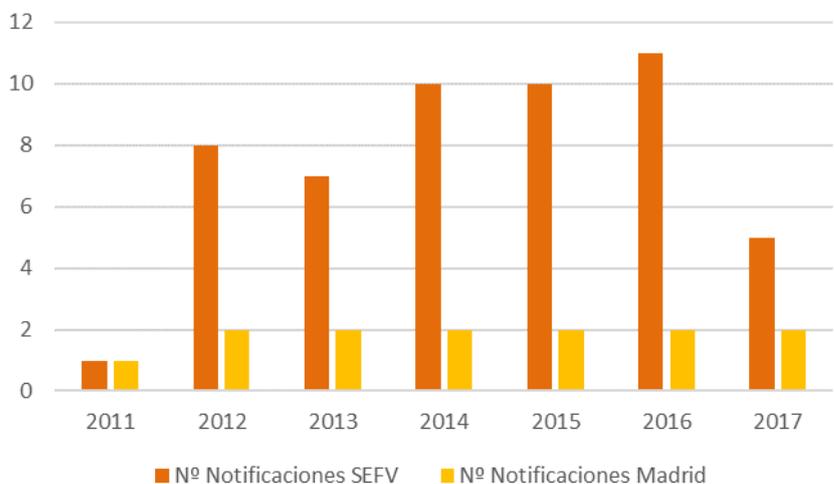
utilizado, PROLIA® fue autorizado en 2010 para el tratamiento de la osteoporosis y también de la pérdida ósea asociada a supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata⁴. XGEVA®, autorizado en 2011, se utiliza para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos y en el tratamiento del tumor de células gigantes de hueso en pacientes con el esqueleto maduro cuando el tumor no es resecable o la resección no está indicada⁵. La dosis recomendada de PROLIA® es de 60 mg administrados en inyección subcutánea una vez cada 6 meses⁴. La dosis recomendada de XGEVA® es mayor, generalmente 120 mg cada 4 semanas y en determinados casos con administración de dosis adicionales⁵.

Desde la autorización de ambos medicamentos la hipocalcemia es un riesgo conocido, identificado en los ensayos clínicos, y como tal figura desde el inicio tanto en sus correspondientes planes de gestión de riesgos, como en las fichas técnicas y prospectos, con una frecuencia de aparición mayor en

XGEVA® (entre 1/10 y 1/100 pacientes) que en PROLIA® (entre 1/1.000 y 1/10.000 actualmente). Posteriormente, con la experiencia postcomercialización y por recomendación del PRAC, se han ido introduciendo modificaciones en la información de ambos medicamentos para incluir cambios en la frecuencia de aparición (mayor de la observada inicialmente), recoger la aparición de casos de hipocalcemia grave sintomática incluidos casos mortales y de incremento de PTH, describir las manifestaciones clínicas alertantes y la posibilidad de aparición tardía, insistir en la importancia de la insuficiencia renal como factor de riesgo y realizar recomendaciones en cuanto a la monitorización de los niveles de calcio, las medidas preventivas y en su caso el diagnóstico precoz y manejo de la hipocalcemia^{6,7}.

Además de todo ello, en 2014 la AEMPS consideró necesario emitir una Nota informativa⁸ recordando a los profesionales sanitarios la importancia de corregir una posible hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con denosumab, la necesidad de que todos los pacientes tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina

Figura 1.- Notificaciones espontáneas de Trastornos del metabolismo del calcio con denosumab en FEDRA (hasta el 10/05/2017)



D, especialmente en caso de insuficiencia renal grave o pacientes en diálisis, la obligación de monitorizar los niveles de calcio de forma rutinaria antes de la administración de la dosis inicial de Xgeva® y dentro de las 2 semanas siguientes a su administración, así como antes de cada dosis de Prolia® y en las 2 semanas siguientes a su administración si existe riesgo de hipocalcemia y, además, siempre que aparezcan síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en los casos en que se considere clínicamente indicado. También se recuerdan los síntomas de hipocalcemia sintomática grave que incluyen prolongación del QT, tetania, convulsiones, y alteraciones del estado mental y se insiste en la importancia de informar a los pacientes para que comuniquen cualquier síntoma sugerente de hipocalcemia.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

La notificación de casos de hipocalcemia por denosumab se mantiene constante desde su comercialización (Figura 1).

En la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) a 10/05/2017 figuran 52 notificaciones espontáneas del HLT (Término de alto nivel) *Trastornos del metabolismo del calcio* en las que consta denosumab como medicamento sospechoso. En 50 casos se notifica hipocalcemia (2 de ellas asociadas a tetania), en 1 trastorno del metabolismo del calcio y en 1 tetania. En 26 notificaciones, además de la hipocalcemia, se comunica alguna otra reacción adversa o síntomas asociados.

De los 52 casos, 46 (88%) son mujeres, 4 hombres y el sexo figura como desconocido en 2 notificaciones. La edad de los pacientes constaba en

41 casos (79%), siendo la mediana de 75 años con un rango entre 46 y 88 años. La indicación del denosumab figura en 35 notificaciones (67%) y se relaciona con osteoporosis, profilaxis o fracturas en 31 casos (88% de los que consta indicación) y con procesos oncológicos en 3 (9%).

Todos los casos se consideraron graves; 31 casos (60%) requirieron ingreso hospitalario (2 de ellos fueron mortales y en otros 2 se consideró que habían puesto en peligro la vida), en 2 casos (4%) la reacción adversa hizo necesario prolongar la hospitalización y 15 casos (29%) se

consideraron graves por ser médicamente significativos pese a no presentar ninguno de los criterios de gravedad anteriores. El desenlace global de la reacción fue la recuperación en 20 casos, 7 se encontraban recuperándose en el momento de la notificación, 5 todavía no se habían recuperado, en 4 el desenlace fue mortal y en 16 casos no se conocía.

Como medicamento sospechoso figura PROLIA® en 41 notificaciones, XGEVA® en 5 y en 6 casos consta denosumab como principio activo (por la dosis en 2

Tabla 1. Sígnos y síntomas asociados a la hipocalcemia en las notificaciones con denosumab en FEDRA

TÉRMINOS AGRUPADOS	Pt RAM	n	
OTRAS ALTERACIONES ENDOCRINOMETABÓLICAS (excluida hipocalcemia)			
Trastornos paratiroides	Hiperparatiroidismo	1	
	Hiperparatiroidismo secundario	1	
	Trastorno paratiroideo	1	
Trastornos del metabolismo	Hipomagnesemia	2	
	Déficit de vitamina D	2	
	Hipofosfatemia	1	
SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS			
Crisis y trastornos convulsivos	Crisis	3	
	Crisis tónico-clónica generalizada	1	
	Convulsión tónica	1	
Alteraciones del nivel de conciencia	Estado de conciencia alterado	1	
	Encefalopatía	1	
	Desorientación	1	
SÍNTOMAS DE IRRITABILIDAD NEUROMUSCULAR			
Parestesias y disestesias	Parestesia	7	
	Parestesia oral	1	
	Hipoestesia	1	
	Síntomas músculo-esqueléticos	Espasmos musculares	3
		Sacudidas musculares	1
Mialgia		1	
Otros	Pérdida de fuerza muscular	1	
	Rigidez musculoesquelética	1	
	Tetania	3	
	Temblor	2	
	Parosmia	1	
ALTERACIONES CARDIOVASCULARES	Parálisis de la mirada	1	
	Trastornos cardiacos de conducción	Bloqueo auriculoventricular	1
		Arritmia	1
	Otras alteraciones cardiovasculares	Síncope	2
		Insuficiencia cardiaca crónica	1
Hipotensión		1	
OTROS	Íleo paralítico	1	
	Mala absorción	1	

casos probablemente se trate de PROLIA®, y en 1 de XGEVA®). Sólo en 5 notificaciones figuraban otros medicamentos como sospechosos de haber producido la reacción adversa, además del denosumab.

Respecto a los síntomas asociados que figuran en 26 notificaciones, en la Tabla 1 se han recogido los de mayor interés, entre los que se pueden destacar 5 casos con crisis convulsivas, parestesias en 8, y que no figura ninguna prolongación de QT entre las reacciones adversas notificadas. Además en 5 casos consta que los pacientes tenían trastornos renales y otros 2 recibían diálisis.

Se siguen notificando casos de hipocalcemia sintomática grave con denosumab, la mayor parte de ellos en pacientes mayores que reciben el medicamento en relación con osteoporosis y que probablemente presenten en muchas ocasiones un cierto grado de insuficiencia renal. Al ser un medicamento que para esta indicación se administra cada 6 meses, es importante tener siempre presente el riesgo de hipocalcemia para, además de tomar las medidas

Bibliografía

1. Skugor M. Hypocalcemia. Cleveland Clinic. Centre for Continuing Education (consultado 15/05/2017). Disponible en: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/endocrinology/hypocalcemia/>
2. Liamis G. A review of drug-induced hipocalcemia. J Bone Miner Metab. 2009;27:635-42. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730969>
3. Body JJ. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. Eur J Cancer. 2015;51:1812-21. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804915004475>
4. EMA. Prolia®. Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf
5. EMA. Xgeva®. Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf
6. EMA. Prolia. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001120/WC500107471.pdf
7. EMA. XGEVA. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002173/WC500127909.pdf
8. AEMPS. Nota informativa: DENOSUMAB (PROLIA®, XGEVA®): RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR E HIPOCALCEMIA. MUH (FV), 13/2014. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.pdf

preventivas pertinentes, detectarlo y corregirlo lo antes posible en caso de que se produzca, pues puede poner en riesgo la vida del paciente. Y continúa siendo de interés su

notificación al Centro de Farmacovigilancia, al tratarse de una reacción potencialmente grave y de un medicamento de reciente comercialización.

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Factor VIII de la coagulación: la evidencia científica disponible no permite establecer diferencias en el desarrollo de inhibidores según el tipo de medicamento

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII (FVIII) de la coagulación es una complicación conocida del tratamiento de los pacientes con hemofilia A con el tratamiento de sustitución.

Recientemente, el Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) ha finalizado la revisión acerca del riesgo de desarrollo de inhibidores tras la administración de medicamentos con FVIII de la coagulación iniciada a raíz de los resultados de un estudio que concluía que los inhibidores se

desarrollan más frecuentemente en pacientes que reciben FVIII recombinante que en aquellos que reciben FVIII derivado del plasma.

Las principales conclusiones alcanzadas han sido las siguientes:

No puede concluirse que existan evidencias claras y consistentes que permitan establecer diferencias en cuanto al riesgo de desarrollo de inhibidores entre ambos tipos de FVIII (derivado del plasma o recombinante).

Se considera que la evaluación del riesgo de desarrollo de inhibidores debería realizarse para cada uno de los medicamentos en lugar de a nivel del tipo de medicamento.

En base a ello, el PRAC recomienda actualizar la información de la ficha

técnica y prospecto de todos los medicamentos compuestos por el FVIII de la coagulación. El desarrollo de inhibidores será incluido, como reacción adversa de aparición muy frecuente entre los pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con este tipo de productos, y con frecuencia de aparición poco frecuente en pacientes tratados previamente. Además, se especificará que el riesgo de sangrado es menor con niveles bajos de estos inhibidores que con niveles elevados

Flutamida: casos graves de hepatotoxicidad asociados al uso fuera de las condiciones autorizadas

Los medicamentos que contienen flutamida, antiandrógeno oral no esteroideo, están autorizados, en

combinación con los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), para el tratamiento del carcinoma metastásico de próstata.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha evaluado recientemente el uso fuera de indicación de este producto para el tratamiento de la alopecia androgenética en mujeres. La evaluación se ha llevado a cabo a raíz de un caso notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia de hepatitis con desenlace mortal en una mujer que recibió tratamiento con flutamida para esta indicación.

En la evaluación se han analizado los casos de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas asociadas a flutamida procedentes de las bases de datos española (FEDRA), europea (EudraVigilance) y de la OMS (Vigibase), así como los casos publicados en la literatura científica.

Una de las conclusiones es que si bien el daño hepático es un riesgo conocido para flutamida y está recogido en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos autorizados con este principio activo a dosis de 250 miligramos cada 8 horas, los casos procedentes de la notificación espontánea indican que también existe riesgo de lesión hepática grave a dosis más bajas utilizadas en mujeres para indicaciones no autorizadas.

En base a las conclusiones del CSMH, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que la única indicación autorizada para flutamida es el carcinoma de próstata y que no debe utilizarse en mujeres para el tratamiento de patologías como la seborrea, hirsutismo, acné y alopecia androgenética.

Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio

Los agentes de contraste con gadolinio se emplean para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (RM). Recientemente, se ha constatado a través de estudios, que algunos de estos agentes de contraste podrían acumularse en el cerebro. Los datos disponibles sugieren que los contrastes con gadolinio de estructura lineal liberan gadolinio en mayor medida que los de estructura macrocíclica. Si bien la significación clínica de la acumulación cerebral de estos depósitos, resulta desconocida, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), ha recomendado adoptar una serie de medidas.

Se considera que el beneficio esperado de la administración intravenosa de los siguientes agentes de contraste lineales no supera a sus riesgos potenciales: ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida. Por ello, el PRAC ha recomendado la suspensión de su autorización de comercialización.

El balance beneficio-riesgo de los agentes de contraste macrocíclicos (gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol) y los contrastes lineales, ácido gadoxético y ácido gadopentético se considera favorable, siempre y cuando se utilicen a la menor dosis posible y cuando otras pruebas diagnósticas no se consideren adecuadas.

Estas recomendaciones han de hacerse efectivas mediante una Decisión de la Comisión Europea, mientras tanto, la AEMPS recomienda no utilizar los contrastes de gadolinio disponibles

en España (ácido gadobénico y gadodiamida) y utilizar los demás contrastes de gadolinio a las dosis más bajas posible.

Herceptin (trastuzumab): se recuerda la importancia de realizar una adecuada monitorización cardíaca, al objeto de reducir la frecuencia y gravedad de la disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardíaca congestiva

Esta comunicación recuerda la importancia de realizar una adecuada monitorización cardíaca en los pacientes tratados con trastuzumab para reducir la frecuencia y la gravedad de la disfunción ventricular derecha y de la insuficiencia cardíaca congestiva asociada al tratamiento. Los aspectos más destacados serían:

◦Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de Herceptin.

◦En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas se recomienda seguimiento adicional, realizando controles anuales durante los 5 siguientes a la última administración del producto, o durante más tiempo si se observase un descenso continuo de la FEVI.

◦Si el paciente desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. Se deberán seguir las instrucciones de interrupción del tratamiento que aparecen en la ficha técnica.

◦No se debe administrar concomitantemente trastuzumab y antraciclinas para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Las notas informativas completas están disponibles en:

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>

http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm

Puede suscribirse a la información de seguridad en:

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

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**
- **Para todos los medicamentos**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Sudir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica
Dir. Gral. de Inspección y Ordenación
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>
Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)
Dep Legal M-17811-1993

Suscripción gratuita en:

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

o en:

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

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>

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.

