

Boletín de Farmacovigilancia

Número 17, mayo de 2007



**CENTRE DE FARMACOVIGILÀNCIA
DE LES ILLES BALEARS**



FOTOTOXICIDAD POR FÁRMACOS: A PROPÓSITO DE UN CASO ASOCIADO AL VORICONAZOL

Artículo elaborado por el Servicio de Farmacia. *Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca
Serra Soler G, Delgado Sánchez O, Martínez- López I, Pérez Rodríguez O, Esteban Marcos E*, Femenías Sureda M*

De conformidad con los autores, se publica este artículo en el boletín de Farmacovigilancia de las *Illes Balears* al objeto de darle mayor difusión a la reacción descrita.

Las reacciones de fotosensibilidad son respuestas cutáneas anormales secundarias a la interacción entre un agente químico fotosensibilizante y la radiación ultravioleta (UV) o visible. Los agentes químicos pueden ser fármacos, excipientes, cosméticos, perfumes, alimentos, que son administrados por vía sistémica o tópica.

Las reacciones de fotosensibilidad inducidas por fármacos pueden ser de dos tipos: fototóxicas y fotoalérgicas. Las reacciones de fototoxicidad

representan el 95% de las reacciones de fotosensibilidad¹.

Distintos grupos de fármacos se han asociado con la aparición de fotosensibilidad. La incidencia de aparición con cada uno de ellos no se conoce con exactitud, aunque algunos autores estiman que es igual o inferior al 1%, mientras que para algunos fármacos como la clorpromazina se estima que es del 25%².

Los agentes químicos fotosensibilizantes usualmente son de bajo peso molecular (200- 500 Dalton), con una configuración plana, tricíclica o policíclica, con estructuras resonantes (alternancia de enlaces simples con dobles o con anillos aromáticos halogenados) que absorben la radiación UV o visible. La longitud de onda activadora principal está en el rango UVA (320-400nm) que es la que penetra más profundamente en la piel, con alguna extensión al UVB (290-320nm) y al visible (400nm-800nm).

Fototoxicidad por fármacos

Patogenia

La fototoxicidad es una reacción de fotosensibilidad que se desencadena cuando el fármaco fotosensibilizante depositado en la piel, absorbe la radiación UV o visible y la libera, dañando el ADN y/o las membranas celulares de las estructuras cutáneas.

Los mecanismos más implicados en las reacciones fototóxicas son los mediados por procesos fotodinámicos que condicionan la formación de radicales libres, que al combinarse con el oxígeno, forman aniones superóxido y radicales hidroxilo altamente reactivos y citotóxicos. Otros mecanismos incluyen la generación de fotoproductos estables con capacidad lesiva, la unión covalente al DNA o la implicación de diversos mediadores de la inflamación¹.

Existen factores del huésped y ambientales que explican porqué las reacciones de fototoxicidad no ocurren en todas las personas. La cantidad de fármaco presente en la piel depende de la vía de administración y de las diferencias individuales en la absorción, distribución y metabolismo. La cantidad de radiación que alcanza la piel varía según la pigmentación de la piel, del pelo y del grosor del estrato córneo de la piel. El daño de la radiación aumenta con el aumento de la humedad ambiental, la temperatura y el viento.

Los fármacos administrados tópicamente lesionan los queratinocitos, mientras que los administrados por vía oral y parenteral lesionan las células endoteliales de la dermis y los mastocitos. Los fármacos hidrófilos lesionan las membranas celulares y los lipófilos los componentes citoplasmáticos y el DNA³.

Las reacciones fototóxicas pueden aparecer con la primera exposición al fármaco, no es necesario que se produzca una alteración química del fármaco y no es frecuente que se produzca reacción cruzada con fármacos estructuralmente relacionados. No se producen por un mecanismo inmunológico. El período de latencia es corto (minutos a horas) tras la exposición solar. La intensidad de la reacción es proporcional a la dosis administrada y a la intensidad de la radiación solar.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones cutáneas aparecen en áreas expuestas a la luz: cara, nuca, escote, dorso de manos y pies, antebrazos y recuerdan una quemadura exagerada caracterizada por eritema y edema. En reacciones severas se pueden generar vesículas y ampollas, con posterior descamación. El paciente puede presentar dolor, ardor y prurito⁴. Otras manifestaciones descritas como reacciones fototóxicas incluyen la fotooncolisis, pigmentación gris pizarra, erupción liquenoide, pseudoporfiria o evolución hacia dermatitis actínica crónica. Las reacciones de fototoxicidad generalmente revierten en los siguientes 2 a 7 días después de suspender la administración del fármaco, dejando una hiperpigmentación que se resuelve en semanas o meses. La repetición de episodios de fototoxicidad puede dar envejecimiento prematuro de la piel, lentiginosis y favorecer el cáncer cutáneo¹.

Diagnóstico

En el diagnóstico de una reacción de fotosensibilidad por fármacos es fundamental recoger la información sobre la secuencia temporal entre la exposición al fármaco y a la luz solar y la aparición de las lesiones, además de examinar el tipo y localización de éstas. En ocasiones y dependiendo de la severidad o duración de las lesiones, pueden realizarse pruebas complementarias como la biopsia cutánea y/o pruebas dirigidas a determinar el grado de hipersensibilidad del paciente. Las pruebas de fotosensibilidad que se realizan al paciente sólo se requieren cuando no está clara la etiología de la reacción o cuando se necesita clasificar el espectro de fotosensibilidad del paciente de cara a establecer la fotoprotección más adecuada.

SUMARIO

FOTOTOXICIDAD POR FÁRMACOS: A PROPÓSITO DE UN CASO ASOCIADO AL VORICONAZOL ...	1
COMUNICACIONES DE RIESGO RECIBIDAS DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS	4

El diagnóstico diferencial entre una reacción fototóxica y fotoalérgica es difícil porque los síntomas y signos clínicos pueden superponerse, y porque algunos fármacos pueden producir ambos tipos de reacciones.

Las alteraciones morfológicas en la histología obtenida de la biopsia cutánea de una lesión fototóxica, muestran signos de necrosis epidérmica, separación dermoepidérmica y un infiltrado linfocitario escaso y superficial en la dermis.

Las pruebas de fototoxicidad requieren la exposición de la espalda del paciente a simuladores monocromáticos de luz solar haciendo un barrido de distintas longitudes de onda y distintas intensidades de irradiación lumínica que va a permitir comparar la dosis mínima que produce eritema con la exposición al fármaco y sin la exposición al fármaco.

Tratamiento

El tratamiento de los síntomas agudos se realiza con compresas de agua fría, cremas calmantes, antihistamínicos sistémicos y corticoesteroides tópicos. En casos más graves se pueden utilizar corticoesteroides sistémicos.

Cuando aparece un episodio de fototoxicidad por fármacos, se debe identificar el fármaco causal, suspender su administración y tratar los síntomas agudos. Si no es posible retirarlo por la situación clínica de paciente, se debe evitar la exposición a la luz solar y fuentes artificiales de rayos UV o bien aplicar cremas fotoprotectoras con filtro físico (óxido de zinc, óxido de titanio) con un índice de protección 25 o superior. Se recomiendan los filtros físicos porque son los más eficaces frente a las radiaciones UVA. Se debe complementar la aplicación de cremas fotoprotectoras con el uso de prendas de vestir anchas, de manga larga, gorro/a y gafas de sol¹.

Algunos componentes de las cremas fotoprotectoras con filtros químicos pueden producir fotosensibilidad, como el aminobenzoico, cinamatos y benzofenonas².

Prevención

La prevención de las reacciones de fototoxicidad por fármacos radica en informar al paciente sobre la fototoxicidad de los fármacos prescritos así como de las medidas de protección a adoptar (evitar exposición a la luz solar, utilización de cremas fotoprotectoras y prendas de vestir adecuadas), sobretodo en épocas de exposición solar intensa.

Los principales fármacos que producen reacciones de fototoxicidad se recogen en las tabla I y II.

Los grupos terapéuticos que ocasionan reacciones de fototoxicidad con más frecuencia son los antibióticos (fluorquinolonas, tetraciclinas), antipsicóticos (fenotiazinas) y antiarrítmicos.

Tabla I^{1,4,5} **Fármacos fototóxicos sistémicos**

Grupo Terapéutico	Fármacos
Ansiolíticos	Alprazolam, clorazepato dipotásico
Antiarrítmicos	Amiodarona, quinidina, diltiazem
Antibióticos	Tetraciclinas: doxiciclina, tetraciclina, minociclina, Fluorquinolonas: ciprofloxacino, ofloxacino, norfloxacino, levofloxacino Ác nalidixico, Sulfonamidas: cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim), sulfasalazina
Antidepresivos	Imipramina, amitriptilina
Antifúngicos	Griseofulvina, itraconazol, voriconazol

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, Piroxicam Celecoxib
Antimicobacterianos	Dapsona
Antineoplásicos	5-fluorouracilo, dacarbazina, metotrexato, vinblastina
Antiparasitarios	Cloroquina, hidroxicloroquina, quinina
Antipsicóticos	Fenotiazinas: clorpromazina, flufenazina, tioridazina, perfenazina Butirofenonas: haloperidol
Antipsoriásicos	Psoralenos: metoxaleno
Diuréticos	Furosemida Tiazidas: hidroclorotiazida
Hipoglucemiantes	Sulfonilureas: glibenclamida, glibizida
Hipolipemiantes	Bezafibrato, fenofibrato
Retinoides	Isotretinoína, tretinoína, acitretina

Tabla II^{4,5} **Fármacos fototóxicos tópicos**

AINEs	Bencidamida
Anestésicos locales	Benzocaína
Antibióticos	Eritromicina
Antipsoriásicos	Brea de hulla o coaltar
Retinoides	Isotretinoína, tretinoína

Caso clínico

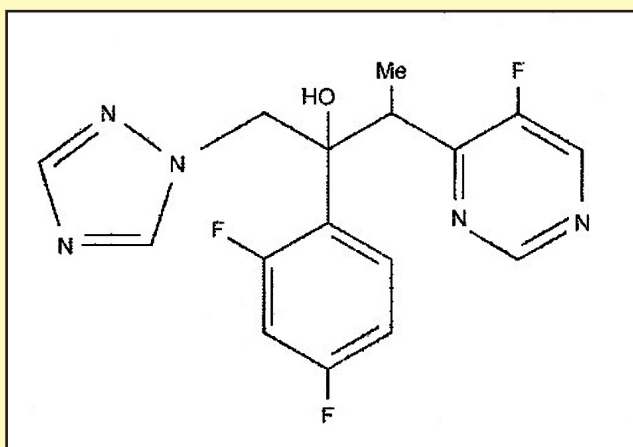
El voriconazol es un antifúngico triazólico activo frente a especies de *Cándida* y *Aspergillus*, indicado en el tratamiento de la infección fúngica invasiva por *Cándida* (incluida *C. Krusei*) resistente a fluconazol, aspergilosis invasiva e infección fúngica causada por *Scedosporium* spp y *Fusarium* spp. Las reacciones adversas más frecuentes son las alteraciones visuales (30-40%)^{6,7}, la elevación de las enzimas hepáticas (20%) y alteraciones cutáneas (6%), entre las que se han descrito queilitis, eritema, lupus discoide eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica, pseudoporfiria y reacciones de fotosensibilidad⁷⁻¹².

A continuación se describe un caso clínico de fototoxicidad asociada a voriconazol que requirió ingreso hospitalario. Varón de 60 años ex-fumador, diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, sin alergias medicamentosas conocidas ni otros antecedentes de interés. En octubre de 2005 presentó una neumonía necrotizante granulomatosa secundaria a infección por *Aspergillus* spp por lo que inició tratamiento con voriconazol oral 200mg cada 12 horas. El 12 mayo 2006 acude a urgencias por presentar una reacción cutánea eritrodérmica de 15 días de evolución, que apareció al cabo de 30 minutos tras una exposición solar intensa. El cuadro se inició con lesiones pápulo-pustulosas pruriginosas en cuero cabelludo, cara y tórax y vesículas-ampollas en muñecas y manos que, al desaparecer, dejaron un rash cutáneo eritematoso intenso. Desde hacía 24 horas presentaba fiebre de 38,5°C sin otra sintomatología acompañante. Bioquímica, hemograma y sedimento de orina normal. Gasometría arterial FIO₂ 0.21: pO₂ 61,4, pH 7,44, HCO₃ 25,2 y pCO₂ 37,9. La radiografía de tórax mostraba cambios crónicos conocidos en radiografías previas del paciente. Se decidió ingreso hospitalario en el servicio de Medicina Interna con la orientación diagnóstica de exantema fotosensible asociado a voriconazol y síndrome febril autolimitado atribuido a la eritrodermia y se inició tratamiento

con corticoides endovenosos y protección solar, sin interrupción del voriconazol. Se realizó interconsulta a Dermatología que confirmó el diagnóstico inicial. No se hizo biopsia de las lesiones ni se realizaron otros exámenes para determinar otra posible etiología. Debido a la mejoría de las lesiones, fue dado de alta con pauta descendente de corticoides e informándole de la importancia de protegerse del sol, observándose una resolución completa del exantema al cabo de 14 días. Se completó el estudio con TAC torácico, que no mostró cambios con respecto al previo, por lo que el paciente finalizó el tratamiento con voriconazol el 31 mayo 2006, realizando 32 semanas de tratamiento.

El voriconazol tiene unas determinadas características químicas que apoyan su capacidad fotosensibilizante, como son los tres anillos aromáticos en su estructura química; 2 de ellos halogenados (figura I) y un peso molecular de 349,3 Dalton. Es un fármaco lipófilo, con una biodisponibilidad del 96% por vía oral,

Figura I ¹³



con un volumen de distribución de 4,6 L/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. Tiene una semivida de 6h que puede incrementarse con el uso prolongado, con riesgo de acúmulo del mismo¹⁰. La isoenzima CYP2C19 del citocromo P-450 que metaboliza el voriconazol muestra un polimorfismo genético, con una prevalencia de metabolizadores lentos en la raza caucásica del 3-5%. Éstos, pueden presentar concentraciones cuatro veces superiores a los metabolizadores rápidos.

Las reacciones de fotosensibilidad asociadas al voriconazol ocurren en el 1-2% de los pacientes tratados, son fototóxicas y ocurren más frecuentemente en aquellos pacientes que reciben más de 12 semanas de tratamiento⁷.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos de photosensitivity, phototoxicity AND voriconazole encontrándose 18 casos descritos en 6 artículos; 8 mujeres y 10 varones, con una edad media de 32,5 años (rango 11-67), 15 de ellos con infección por *aspergillus*, 1 por *Curvularae lunata*, 1 por *Scedosporium* y 1 por *Coccidioides*.

El mecanismo por el cual el voriconazol produce las reacciones de fotosensibilidad no está bien establecido. Denning et al⁹ sugieren que se debe a un efecto fototóxico directo del fármaco o de algún metabolito o bien a un efecto indirecto tipo retinoide, según el cual, el voriconazol inhibe el metabolismo de la vitamina A a nivel del citocromo P-450 presente en el hígado y en la piel, produciendo un aumento de los niveles de 13-cis y all-trans retinol causando las mismas lesiones que producen los retinoides sistémicos como son la queratitis, xerosis, eritema facial y fotosensibilidad.

Denning et al⁹, encontraron niveles plasmáticos de retinoides en el límite superior de la normalidad en tres paciente y Cortez et al⁹, niveles elevados de retinoides en su paciente, lo que apoyaría el

efecto indirecto tipo retinoide. Rubenstein et al¹⁰, sugieren que los individuos con una inmunosupresión pueden tener una predisposición mayor a presentar reacciones de fotosensibilidad al voriconazol. En este sentido, podemos observar que 11 de los 18 casos presentan algún tipo de inmunosupresión. Las dosis empleadas de voriconazol son las recomendadas (200mg/12h si peso >40Kg), excepto en el paciente de Cortez et al que fueron más elevadas y que podrían explicar porqué se encontraron niveles de retinoides más elevados.

El tiempo de aparición de las lesiones es muy variable (2-56 semanas), siendo más uniforme el tiempo necesario para la mejoría de las lesiones (1-4 semanas). En tres pacientes se suspendió el tratamiento con voriconazol y se cambió por itraconazol y dos presentaron secuelas en la piel.

En tres pacientes existían otros fármacos que podían causar la reacción de fototoxicidad (fenofibrato, cotrimoxazol) pero la relación temporal entre la introducción del voriconazol y la aparición de las lesiones descartó tal posibilidad.

No hay constancia de que ninguno de los pacientes tomara algún fármaco que pudiera producir un aumento de los niveles de voriconazol por inhibición de su metabolismo a nivel de las isoenzimas del citocromo P-450 que favoreciese una exposición mayor al fármaco.

Se deben extremar las medidas de prevención de la fototoxicidad en pacientes con voriconazol, sobretudo en periodos de exposición solar intensa y en pacientes con inmunosupresión.

En la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia desde enero 2002 (año de comercialización del voriconazol) hasta junio 2006, se habían notificado 142 reacciones de fototoxicidad por fármacos, de las cuales 12 eran debidas a antimicóticos del grupo J02 y D01 y sólo 1 de ellas a voriconazol. Esta reacción adversa fue notificada mediante tarjeta amarilla al Centro de Farmacovigilancia de las Islas Baleares y clasificada como probable.

Bibliografía

1. Carrascosa JM, Lezcano C, Quiñones C et al. Butlletí del medicament. Les reaccions de fotosensibilitat per medicaments. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona. 2003;5(4):1-5
2. Reacciones de fotosensibilidad por fármacos. Reacciones Adversas a Medicamentos. Boletín informativo del centro del farmacovigilancia de la comunidad de Madrid. 2000;7(1):1-4.
3. Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. J Am Acad Dermatol 1995;33(4):551-73;quiz
4. Zhang AY, Elmets CA. Drug-induced photosensitivity. 2005. Disponible en: www.emedicine.com/derm/topic108/htm.
5. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to Exogenous Agents. J Cutan Med Surg 2004; 424-431.
6. Voriconazol Vfend. Ficha técnica. Disponible en: www.emea.eu.int/humandocs/humans/EPAR/Vfend/vfend.htm5
7. Raccette AJ, Roenigk HH Jr, Hansen R et al. Photoaging and phototoxicity from long-term voriconazole treatment in a 15-year-old girl. J Am Acad Dermatol 2005;52 (5 Suppl 1): S81-5.
8. Denning DW, Griffiths CEM. Muco-cutaneous retinoid-effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. Clin Exp Dermatol 2001;26(8):648-653
9. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. Clin Infect Dis 2003;36(12):1619-22.
10. Rubenstein M, Levy ML, Metry D. Voriconazole-induced retinoid-like photosensitivity in children. Pediatr Dermatol 2004;21(6):675-8.
11. Vandecasteele SJ, Van Wijngaerden E, Peetermans WE. Two cases of severe phototoxic reactions related to long-term outpatient treatment with voriconazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(8):656-7.
12. Auffret N, Janssen F, Chevalier P, Guillemin R, et al. Voriconazole photosensitivity : 7 cases. Ann Dermatol Venerol 2006 ;133(4) :330-2.
13. Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. Antifúngicos de uso sistémico. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21(7): 366-80.

NOTA INFORMATIVA – 2006/07 (27/09/2006)

ACTUALIZACIÓN SOBRE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE LOS AINE TRADICIONALES Y MEDIDAS REGULADORAS PREVISTAS.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar que recientemente se han conocido nuevos datos sobre los riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los AINE tradicionales (AINE-t), administrados por vía sistémica.

Recomienda la actualización de las Fichas Técnicas sobre los riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y cutáneos graves, incorporando unos elementos mínimos comunes, con el fin de asegurar que la información sobre estos riesgos sea consistente en toda la Unión Europea.

Nuevos datos sobre los riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los AINE-t

Recientemente se han dado a conocer los resultados de tres meta-análisis (uno de ensayos clínicos controlados y dos de estudios epidemiológicos), que junto con los resultados ahora disponibles de otros estudios clínicos, sugieren un posible aumento moderado del riesgo de infarto agudo de miocardio para algunos AINE-t, especialmente cuando se utilizan a dosis altas y de forma continuada.

Medidas específicas aplicables a determinados AINE: riesgo gastrointestinal.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) ha recomendado las correspondientes medidas de gestión de riesgos para su aplicación en ketoprofeno, ketorolaco y piroxicam.

Ketoprofeno: El balance beneficio-riesgo se considera favorable siempre que no se supere una dosis máxima diaria de 200 mg. Se refuerza la información sobre los aspectos de seguridad gastrointestinal en la Ficha Técnica y Prospecto, incluyendo la limitación de la dosis máxima diaria.

Ketorolaco: El balance beneficio-riesgo se considera favorable siempre que se cumplan estrictamente las condiciones de uso autorizadas, y en particular sus indicaciones (fundamentalmente dolor post-quirúrgico), dosis, y duración del tratamiento (siempre a corto plazo).

Piroxicam: Puede tener un perfil de reacciones adversas gastrointestinales y cutáneas graves desfavorable en comparación con los otros AINE-t. A requerimiento de la Comisión Europea, el CHMP ha iniciado una revisión formal del balance beneficio-riesgo global de este medicamento, cuyas conclusiones serán vinculantes para todos los Estados Miembros.

Recomendaciones:

Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. La prescripción de AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo cardiovasculares y gastrointestinales de cada paciente.

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)
www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

NOTA INFORMATIVA – 2006/08 (10/10/2006)

LISINOPRIL Y EL SÍNDROME DE ORIGEN DESCONOCIDO OCURRIDO EN PANAMÁ.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recibió información de la existencia de un brote de un síndrome desconocido, aparecido en Panamá y que ha afectado, hasta el momento, a 31 personas mayores de 60 años, hiperten-

sos y diabéticos, de las cuales han fallecido 18. En el análisis de los factores comunes en los pacientes afectados se identificó la exposición a varios medicamentos, entre ellos uno de fabricación española (Lisinopril Normon®). Esta información ha sido actualizada con la nota informativa 2006/09, en la cual el dietilenglicol (contenido en la medicación concomitante) aparece como probable agente causal

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)
www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

NOTA INFORMATIVA – 2006/09 (13/10/2006)

ACTUALIZACIÓN DE LA NOTA INFORMATIVA 2006/08. SÍNDROME OCURRIDO EN PANAMÁ: JARABE CON DIETILENGLICOL COMO PROBABLE AGENTE CAUSAL.

El Ministerio de Salud de la República de Panamá ha hecho pública una información, disponible en su página web (<http://www.minsa.gob.pa>) en la que afirma haber detectado el producto dietilenglicol en jarabes expectorantes que estaban tomando pacientes afectados.

Dietilenglicol es un compuesto altamente tóxico a nivel renal y hepático, con actividad depresora del sistema nervioso central. El perfil tóxico de dietilenglicol es compatible con los síntomas y signos asociados al síndrome de insuficiencia renal aguda inespecífica descrito en estos pacientes.

Todos estos datos señalan al dietilenglicol contenido en el jarabe expectorante como la causa más probable del síndrome ocurrido en Panamá.

Por otro lado, en los ensayos analíticos llevados a cabo para el producto Lisinopril Normon® por la AEMPS, se han obtenido resultados que se encuentran dentro de los rangos normales especificados.

En conclusión, los nuevos datos sobre el probable agente causal desvinculan a Lisinopril Normon® de la aparición del citado síndrome.

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)
www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

NOTA INFORMATIVA – 2006/10 (26/10/2006)

ACTUALIZACIÓN SOBRE LOS RIESGOS DE TIPO ATEROTROMBÓTICO DE LOS COXIBS Y AINE TRADICIONALES.

El 24 de octubre de 2006, la EMEA hizo públicas las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP) sobre riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE-t), que se añaden a informaciones aparecidas en las notas informativas de la AEMPS (Notas 2005/05 y 2005/12). Dichas conclusiones son las siguientes:

Coxibs: los datos actualizados continúan indicando un mayor riesgo aterotrombótico (principalmente de infarto de miocardio, e incluyendo ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en algunos estudios) en comparación con pacientes no tratados.

Diclofenaco: la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos Coxibs y, en particular, de acuerdo con los resultados del programa de ensayos clínicos MEDAL, al de etoricoxib.

Ibuprofeno: la administración de dosis de 2400 mg /día (dosis máxima autorizada y sólo en procesos inflamatorios) puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos.

Naproxeno: la administración de 1.000 mg/día implica menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los Coxibs. Naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno. Los AINE-t, en diversa medida, podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan con dosis altas y de forma continuada.

La AEMPS está recopilando y analizando toda la información necesaria para adaptar las condiciones de uso, reflejadas en las Fichas Técnicas y Prospectos de cada uno de los medicamentos que contienen AINE-t por vía sistémica autorizados en España, a los datos y conclusiones científicas actualmente disponibles.

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)

www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

NOTA INFORMATIVA – 2007/01 (23/01/2007)

BLOQUEANTES ALFA-1 ADRENÉRGICOS Y SÍNDROME DEL IRIS FLÁCIDO INTRAOPERATORIO (IFIS)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad relativos al uso de bloqueantes alfa-1 adrenérgicos (tamsulosina, alfuzosina, doxazosina, prazosina y terazosina) en relación a su uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas mediante facoemulsificación.

Durante la cirugía de cataratas, en algunos pacientes que están en tratamiento o han sido tratados previamente con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos, se ha observado un síndrome quirúrgico denominado "Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (Intraoperative Floppy Iris Syndrome: IFIS)". Las consecuencias principales de la presentación de IFIS son complicaciones de la cirugía y posible compromiso de la mejora visual obtenida con la misma.

El mecanismo por el cual se podría presentar el IFIS asociado a estos fármacos es el bloqueo competitivo de los receptores adrenérgicos alfa-1a, presentes en el músculo dilatador del iris. Su bloqueo impide la contracción muscular, dando como resultado final miosis. Tamsulosina presenta mayor selectividad por los receptores alfa-1a que el resto de bloqueantes alfa-1 adrenérgicos.

La AEMPS recomienda:

En aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos, suspender dicho tratamiento al menos 1-2 semanas antes de la cirugía de cataratas. El tratamiento se puede reintroducir inmediatamente tras la cirugía.

Incluir preguntas sobre el tratamiento con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos en el estudio preoperatorio o preanestésico del paciente.

En aquellos pacientes en los que se haya planificado cirugía de cataratas, el inicio del tratamiento con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos no está recomendado.

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)
www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

NOTA INFORMATIVA – 2007/02 (07/02/2007)

KETOROLACO: CAMBIO A MEDICAMENTO DE USO HOSPITALARIO

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS) informa que ha adoptado las siguientes medidas:

- Los medicamentos que contienen ketorolaco por vía sistémica pasan a tener la calificación de Medicamentos de Uso Hospitalario, siendo la fecha efectiva de esta medida el 1 de abril de 2007. A partir de dicha fecha estos medicamentos no estarán disponibles en oficinas de farmacia.

- La evidencia científica actualmente disponible, muestra que el riesgo de desarrollar complicaciones graves de úlcera péptica (en particular, hemorragia digestiva alta) es consistentemente mayor con el uso de ketorolaco que con otros anti-inflamatorios no esteroideos, y que el incremento de riesgo puede ser especialmente importante cuando se utiliza fuera de las condiciones de uso actualmente autorizadas.

- Actualmente, el uso fuera de las condiciones autorizadas está muy extendido en España, utilizándose fundamentalmente en la comunidad.

- El balance beneficio-riesgo de ketorolaco se considera favorable siempre que se cumplan estrictamente las condiciones de uso autorizadas, en particular las siguientes:

- Indicaciones:

- **tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado o severo**
- **tratamiento del dolor causado por cólico nefrítico (sólo formas parenterales)**

- **Dosis máxima diaria autorizada: 90 mg para adultos (60 mg en ancianos)**

- **Duración de tratamiento máxima autorizada: 2 días para formas parenterales y hasta 7 días para formas orales o tratamientos combinados**

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)

www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

NOTA INFORMATIVA 2007/03 (8/02/2007)

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA Y CONTRASTES DE GADOLINIO PARA RESONANCIA MAGNÉTICA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad relacionados con la administración de contrastes para resonancia magnética (RM) que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave y la aparición de Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN).

Los agentes de contraste para RM con gadolinio autorizados en España son los siguientes: gadobenato de dimeglumina (Multihance®), gadobutrol (Gadovist®, Gadograf®), gadodiamida (Omniscan®), gadofosveset (Vasovist®), gadopentetato de dimeglumina (Magnograf®, Magnevist®), gadoterato de meglumina (Dotarem®), gadoteridol (Prohance®) y gadoxetato disódico (Primovist®).

La AEMPS, de forma coordinada con otras Agencias Reguladoras europeas, ha adoptado las siguientes medidas:

• Contrastes para RM con gadodiamida (Omniscan®):

- Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular-TFG < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a transplante hepático.

- En neonatos y en niños de hasta un año de edad, solo debe administrarse tras una cuidadosa valoración, debido a la inmadurez de su función renal.

• Contrastes para RM a base de otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodiamida:

- La administración de estos contrastes en pacientes con insufi-

ciencia renal grave (TFG < 30 ml/mn/1,73 m²), solo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.

La AEMPS ha incorporado esta información de forma urgente en la [ficha técnica](#) y el [prospecto de Omniscan®](#) (gadodiamida) y está actualizando los del resto de contrastes para RM a base de gadolinio.

La AEMPS desea remarcar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos respecto a la aparición de FSN asociada a la administración de los contraste para RM a base gadolinio:

- Se han presentado casos de FSN asociados a este tipo de contrastes, fundamentalmente los que contienen gadodiamida, aunque algunos casos se han notificado en relación con otros quelatos de gadolinio.

- Por estos motivos, no se deben usar contrastes con gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal grave y en aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático. Su administración en niños menores de un año de edad debe de hacerse después de una cuidadosa valoración.

- Para los demás contrastes para RM con gadolinio, deben extremarse las precauciones para la administración en pacientes con insuficiencia renal grave, solo deben administrarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.

Dado que puede ser difícil que el paciente tenga acceso al prospecto de este tipo de productos, los profesionales sanitarios deberían informar a los pacientes, en particular a aquellos con insuficiencia renal, sobre las precauciones y posibles reacciones adversas, contenidas en el prospecto del producto que se les vaya a administrar ([prospecto de Omniscan®](#)), los cuales se pueden obtener en la página web de la AEMPS o a través del laboratorio comercializador.

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)
www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

NOTA INFORMATIVA 2007/04 (30/03/2007)

RESTRICCIONES DE USO Y ADVERTENCIAS SOBRE TELITROMICINA (KETEK®)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de las restricciones relativas al uso de telitromicina (Ver también [Nota Informativa 2003/05](#)). Este principio activo se encuentra autorizado en nuestro país con el nombre comercial Ketek®.

Las medidas adoptadas respecto a las condiciones de uso de telitromicina, tomando como base la revisión y recomendaciones del CMPH (Comité de Medicamentos de Uso Humano), han sido las siguientes:

Se restringe el uso de telitromicina en tres de sus cuatro indicaciones autorizadas. En bronquitis, sinusitis y faringitis/amigdalitis, telitromicina solo debe utilizarse para infecciones causadas por cepas bacterianas para las que se sospecha o se ha probado que sean resistentes a antibióticos macrólidos o beta-lactámicos, o para pacientes que no puedan ser tratados con estos antibióticos.

No se introducen restricciones para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad.

Contraindicación de telitromicina en pacientes diagnosticados de miastenia gravis.

Se refuerzan en la información del producto las advertencias sobre pérdida de conciencia transitoria y efectos sobre la visión.

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)
www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

NOTA INFORMATIVA 2007/05 (10/04/2007)

ROSIGLITAZONA Y PIOGLITAZONA: INCREMENTO DE RIESGO DE FRACTURAS EN MUJERES

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad en relación con rosiglitazona y pioglitazona respecto al riesgo de fracturas óseas en mujeres.

Rosiglitazona (Avandia®) y pioglitazona (Actos®) son dos anti-diabéticos orales del grupo de las tiazolidindionas, autorizados para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, tanto en monoterapia, como asociada a metformina o a una sulfonilurea, así como en triple terapia asociada a ambas (metformina y sulfonilurea) (ver [ficha técnica](#) de los medicamentos). Rosiglitazona también se comercializa en combinación a dosis fijas con metformina (Avandamet®) y glimepirida (Avaglim®).

La revisión de los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos controlados indica un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con estos anti-diabéticos en comparación con aquellas que recibieron otros tratamientos o placebo. A continuación se resumen los datos disponibles:

Rosiglitazona

Según los datos de seguridad del estudio ADOPT (*A Diabetes Outcome and Progression Trial*)¹ se observa un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona en comparación con aquellas que recibieron metformina o glibenclamida.

Pioglitazona

El análisis de los datos globales procedentes de los ensayos clínicos desarrollados con pioglitazona indica un aumento del riesgo de fracturas en mujeres tratadas con pioglitazona en relación con aquellas tratadas con un comparador (placebo o tratamiento activo). Los datos de seguridad proceden fundamentalmente del estudio PROactive.

El incremento en el número de fracturas asociado al tratamiento con pioglitazona o rosiglitazona solo afectó a las mujeres, sin que se observasen estas diferencias entre los hombres respecto a placebo o a otros tratamientos. La mayoría de las fracturas observadas se produjeron en extremidades superior e inferior.

Se desconoce si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de fracturas. Tampoco se conoce el mecanismo que pudiera explicar este hecho en mujeres tratadas con estos anti-diabéticos. Actualmente se está realizando una evaluación adicional de los todos los datos disponibles. Debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos no se desarrollaron con objeto de conocer el efecto sobre las fracturas óseas.

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante, procedente de la evaluación de nuevos datos o de estudios actualmente en marcha. Mientras tanto, considera necesario remarcar y recomendar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

Los datos procedentes de ensayos clínicos controlados indican que existe un riesgo incrementado de fracturas óseas en mujeres tratadas con pioglitazona o rosiglitazona.

La mayoría de estas fracturas se presentaron en extremidades, desconociéndose el mecanismo involucrado en este efecto.

El incremento de riesgo de fracturas debe tenerse en cuenta.

ta en la atención sanitaria prestada a las mujeres en tratamiento con rosiglitazona y pioglitazona, y en aquellas en las que el inicio del mismo se esté considerando.

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)
www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

NOTA INFORMATIVA 2007/06 (20/04/2007)

CABERGOLINA Y RIESGO DE VALVULOPATÍA CARDIACA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad de cabergolina respecto al riesgo de valvulopatía cardíaca.

Cabergolina es un derivado ergótico que actúa como agonista dopaminérgico, autorizado para el tratamiento de los signos y síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson (Sogilen®) y para tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia (Dostinex®).

La AEMPS emitió en Noviembre de 2004 una nota informativa sobre pergolida (Ref 2004/12), otro derivado ergótico también utilizado para el tratamiento de signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, en relación con riesgos similares a los encontrados para cabergolina.

Tanto para pergolida como para cabergolina, las valvulopatías observadas se producen como consecuencia de una reacción fibrótica que produce una restricción en el movimiento normal de las válvulas, generando regurgitación que en algunos casos requiere el recambio valvular. Esta reacción fibrótica se podría producir como respuesta a la afinidad que presentan estos fármacos por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2b}.

La información disponible es limitada sobre la reversibilidad de las valvulopatías tras la interrupción del tratamiento con cabergolina, así como sobre la asociación de este riesgo con el uso de cabergolina para el tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia.

En consecuencia, mientras se aportan nuevos resultados, la AEMPS ha adoptado las medidas descritas a continuación y considera necesario indicar a los profesionales sanitarios que sigan estrictamente estas recomendaciones respecto al uso de cabergolina en pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson:

Se restringe la indicación de cabergolina en el manejo de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, a terapia de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan al tratamiento con un derivado no ergótico, tanto en monoterapia como en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa.

Su uso está contraindicado en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca de cualquiera de las válvulas y/o con antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.

Se debe realizar un ecocardiograma al inicio del tratamiento para descartar cualquier evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca.

Respecto a los requisitos para el seguimiento del paciente, se debe realizar un ecocardiograma entre el 3º y 6º mes tras el inicio del tratamiento, y posteriormente cada 6-12 meses en función de una valoración clínica individual. Se debe interrumpir dicho tratamiento si se detecta comienzo o empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular.

En los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con cabergolina para la enfermedad de Parkinson se debe realizar un ecocardiograma para evaluar la conveniencia de la continuación de dicho tratamiento.

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)
www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

NOTA INFORMATIVA 2007/07 (26/04/2007)

LINEZOLID (ZYVOXID®): RESTRICCIÓN DE INDICACIONES EN INFECCIONES COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad en relación con linezolid (Zyvoxid®) que han dado lugar a la restricción en su indicación para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.

Linezolid (Zyvoxid®) es un antibiótico de tipo oxazolidinona activo exclusivamente frente a microorganismos gram positivos, indicado en el tratamiento de neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, cuando se conoce o se sospecha que están causadas por bacterias gram positivas. Se encuentra comercializado como solución para perfusión, comprimidos y granulado para suspensión oral, para uso exclusivamente hospitalario.

La AEMPS, de forma coordinada con otras autoridades sanitarias europeas, y en base a datos de seguridad procedentes de un ensayo clínico (no publicado hasta la fecha) abierto, aleatorizado, en el que se comparaba la eficacia y seguridad de linezolid frente a vancomicina / dicloxacilina / oxacilina en 726 pacientes graves con infección relacionada con catéter intravascular ha restringido las condiciones de uso de linezolid a las siguientes situaciones (sección 4.1 de la ficha técnica):

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos:

Zyvoxid está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una co-infección por microorganismos grampositivos y gramnegativos si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles. En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gramnegativos.

Neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad:

Zyvoxid está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Si se sospecha o se documenta un patógeno gramnegativo se debe iniciar concomitantemente un tratamiento específico frente a dichos microorganismos gramnegativos.

www.agemed.es (actividad/alertas/medicamentos uso humano/seguridad)
www.portalsalut.caib.es (áreas temáticas/alertas de medicamentos de uso humano/alertas de seguridad:comunicaciones de riesgo)

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de Farmacovigilancia correspondiente

¿CUÁNDO NOTIFICAR?

• Nuevos fármacos *

(comercializados hace menos de 5 años):

- Toda sospecha de
reacción adversa

** incluidos: vacunas, medicamentos publicitarios, radiofármacos, plantas medicinales, fórmulas magistrales, gases medicinales y medicamentos homeopáticos)*

• Todos los fármacos:*

- Reacciones no descritas
previamente
- Reacciones conocidas graves
- Situaciones especiales:
 - Embarazo
 - Pediatría
 - Personas mayores
 - Insuficiencia renal
 - Hepatopatía

¿CÓMO NOTIFICAR?

• *Por correo:* TARJETA AMARILLA

• *Por fax* 971 17 69 66

• *Por telefono* 971 17 69 68

• *Por E-mail:* fvigilan@dgfarmacia.caib.es

Redacción: Beatriz Díaz y David Cimadevilla

Los artículos y notas publicadas en el Butlletí de Farmacovigilància no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.



**Govern
de les Illes Balears**

Conselleria
de Salut i Consum

NUEVA DIRECCIÓN: C/ Tomás Forteza, 40 · 07006 Palma de Mallorca · Tel.: 971 17 69 68 · Fax: 971 17 69 66

<http://portalsalut.caib.es>