

# SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS: SEÑALES Y ALERTAS GENERADAS EN 2022-2023

## SUMARIO

### ▶ INTRODUCCIÓN

### ▶ INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LA AEMPS

- Codeína con ibuprofeno
- Vacunas ARNm frente a COVID-19
- Brivudina
- Valproato
- Topiramato
- Fluoroquinolonas
- Metamizol

### ▶ NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PROCEDENTE DE LA EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LOS DATOS DE FARMACOVIGILANCIA QUE SE INCORPORA A LAS FICHAS TÉCNICAS Y LOS PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS

- Antibióticos
- Inhibidores de la bomba de protones (IBP)
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- Gabapentina
- Pregabalina
- Ivermectina
- Sildenafil + sacubitrilo/valsartan
- Brinzolamida
- Opioides

### ▶ OTRAS COMUNICACIONES DE SEGURIDAD


- Seguridad de los arGLP 1 en la obesidad
- Tramadol y anticoagulantes orales: aumento del riesgo de sangrado


## INTRODUCCIÓN


El Comité de Redacción del boletín INFAC, consciente de la importancia de la farmacovigilancia, publica de forma bienal un número monográfico sobre alertas y señales de seguridad de medicamentos. El perfil de seguridad de los nuevos medicamentos no es bien conocido en el momento de su comercialización, e incluso en los medicamentos que llevan tiempo comercializados, resulta necesario realizar estudios de seguridad.


Desde 2012, el organismo responsable de evaluar y controlar la seguridad de los medicamentos humanos en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es el [Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia \(PRAC\)](#).

La información de seguridad de los medicamentos está recogida en diversos documentos, a los que se puede acceder a través de la página web del Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): [CIMA: Centro de información de medicamentos](#). La búsqueda se puede hacer tanto por nombre de principio activo como por marca comercial.

**Ficha técnica:**  es el documento de referencia para los profesionales sanitarios, donde se describen los riesgos aprobados por las autoridades reguladoras. Es el documento oficial en el que además, se describen las características del medicamento, indicaciones, condiciones de uso, etc. (Ver [INFAC 2002](#)).

**Prospecto:**  es el documento que contiene la información del medicamento destinado a la ciudadanía.

**Materiales sobre prevención de riesgos:** en algunos medicamentos se dispone de información adicional sobre medidas de prevención de riesgos. Se puede consultar en el icono  (información adicional) localizado junto a la ficha técnica y prospecto del medicamento. El objetivo de estos materiales es informar a los profesionales sanitarios y, en su caso a los pacientes, sobre algunas medidas específicas para identificar precozmente o tratar de minimizar o prevenir un riesgo relevante. Las agencias de medicamentos o la comisión europea deciden qué medicamentos llevan esta información adicional y la elabora el laboratorio titular de la autorización de comercialización. Su contenido lo revisa la AEMPS. Se incluyen documentos como tarjetas o folletos de información adicional, guías, formularios de notificación de embarazo, listas de verificación, instrucciones de administración, diarios de dolor, vídeos...

El listado completo de todos estos documentos puede consultarse en el siguiente enlace: [materiales sobre prevención de riesgos](#) .

En este boletín se recogen las señales y alertas más relevantes generadas en 2022 y 2023 relacionadas con la seguridad de medicamentos que pueden ser prescritos en atención primaria. También se incluye información de seguridad que se ha incorporado en algunas fichas técnicas, tras la evaluación periódica de datos de farmacovigilancia en estos dos años.

### Bibliografía

1. Información sobre prevención de riesgos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado el 27 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-sobre-prevencion-de-riesgos/EMA>.
2. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado el 27 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>

## INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LA AEMPS

### MEDICAMENTOS QUE COMBINAN CODEÍNA E IBUPROFENO: EVITAR EL USO PROLONGADO Y DE DOSIS SUPERIORES A LAS RECOMENDADAS. Nota Informativa MUH (FV), 6/2022

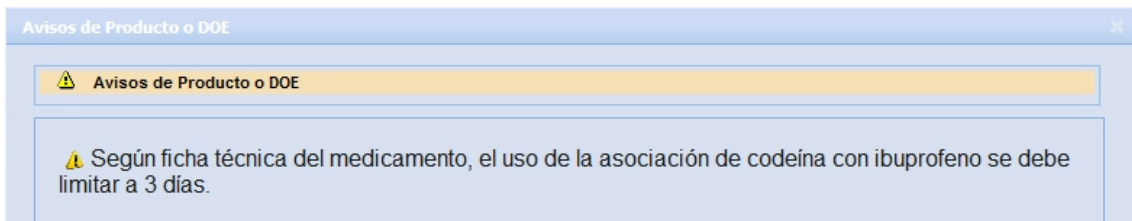
La combinación de un analgésico opioide (codeína) y un AINE (ibuprofeno) está indicada en el tratamiento del dolor moderado que no se alivia con analgésicos monocomponentes.

El uso repetido de esta combinación puede provocar dependencia (adicción) y abuso debido a la codeína y, en consecuencia, un consumo por encima de las dosis recomendadas, aumentando así la toxicidad del ibuprofeno y la posibilidad de aparición de reacciones adversas dependientes de la dosis. En una revisión llevada a cabo por el PRAC se han identificado casos graves, algunos con desenlace mortal, de perforaciones y hemorragias gastrointestinales, anemia grave, insuficiencia renal, acidosis tubular renal e hipopotasemia grave tras el uso prolongado de esta combinación en dosis superiores a las recomendadas, en pacientes que han desarrollado dependencia a la codeína.

En la nota emitida a los profesionales sanitarios la AEMPS recuerda:

- Que la duración del tratamiento con esta combinación no debe superar los 3 días y se aconsejará a los pacientes que soliciten una consulta médica si no se alcanza un alivio efectivo del dolor.
- Considerar una posible acidosis tubular renal en pacientes en tratamiento que presentan hipopotasemia no explicada por otras causas y acidosis metabólica.
- Informar a los pacientes sobre los riesgos debido a la dependencia de codeína, recomendándoles que contacten con su médico si necesitan tomar estos medicamentos a dosis mayores o durante más tiempo de lo recomendado.

Al crear, prorrogar o modificar una nueva prescripción electrónica en Presbide se muestra el siguiente aviso:



## VACUNAS DE ARNM (COMIRNATY® Y SPIKEVAX®) FRENTE A LA COVID-19 Y RIESGO DE SANGRADO MENSTRUAL ABUNDANTE. Nota Informativa MUH (FV), 07/2022

- El PRAC ha concluido que existe una posibilidad razonable de que las vacunas de ARNm, Comirnaty® y Spikevax®, puedan relacionarse con la aparición de sangrado menstrual abundante. La frecuencia es desconocida. Estos cambios pueden aparecer después de la primera y de la segunda dosis, así como tras la dosis de refuerzo de ambas vacunas.
- Los casos identificados describen principalmente alteraciones en el sangrado menstrual no graves y transitorias.
- No existe evidencia que sugiera que estas alteraciones menstruales tengan algún impacto en la reproducción y la fertilidad de la mujer.
- No hay suficiente evidencia científica para establecer una relación causal entre las vacunas Comirnaty® y Spikevax® y los casos de ausencia de menstruación (amenorrea).

En el [boletín INFAC](#) que recogía las señales y alertas de seguridad de medicamentos entre 2019 y 2021 se recopilaban varias notas de seguridad sobre vacunas frente a la COVID-19.

En enero de 2023 la AEMPS publicó el [19º Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19](#), que será la última publicación de este tipo. Los nuevos riesgos que pudieran identificarse desde esa fecha para cada una de las vacunas autorizadas en España, podrán consultarse en la ficha técnica y el prospecto disponibles en [CIMA](#).

## BRIVUDINA (NERVINEX® Y BRIVUDINA ARISTO®): RECORDATORIO DE INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL CON ANTINEOPLÁSICOS QUE CONTIENEN 5-FLUOROPYRIMIDINAS (CAPECITABINA, 5-FLUOROURACILO, TEGAFUR, FLOXURIDINA) Y CON FLUCITOSINA. Nota Informativa MUH (FV), 03/2023

La brivudina está indicada en el tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes.

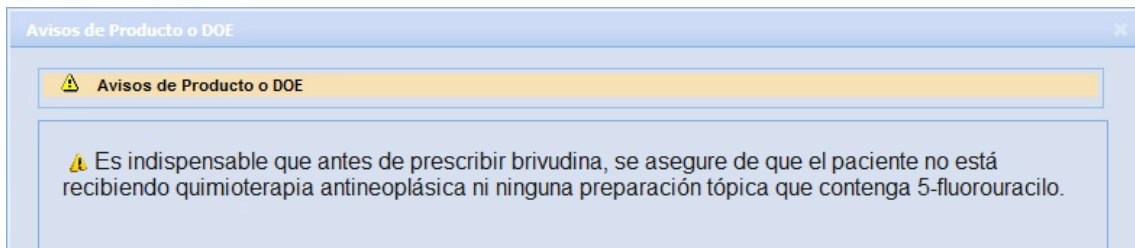
Es un análogo de nucleósidos que inhibe irreversiblemente el enzima que regula el metabolismo de nucleósidos naturales y medicamentos tipo pirimidina (5-fluorouracilo (5-FU), sus profármacos (capecitabina y tegafur) y flucitosina).

La administración concomitante de brivudina con estos fármacos, o su administración en las cuatro semanas posteriores a la finalización de estos tratamientos está contraindicada, ya que produce una sobreexposición y aumento de la toxicidad potencialmente mortal de las fluoropirimidinas, incluso cuando se administran vía tópica. Antes de prescribir brivudina es indispensable asegurarse de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluoropirimidinas.

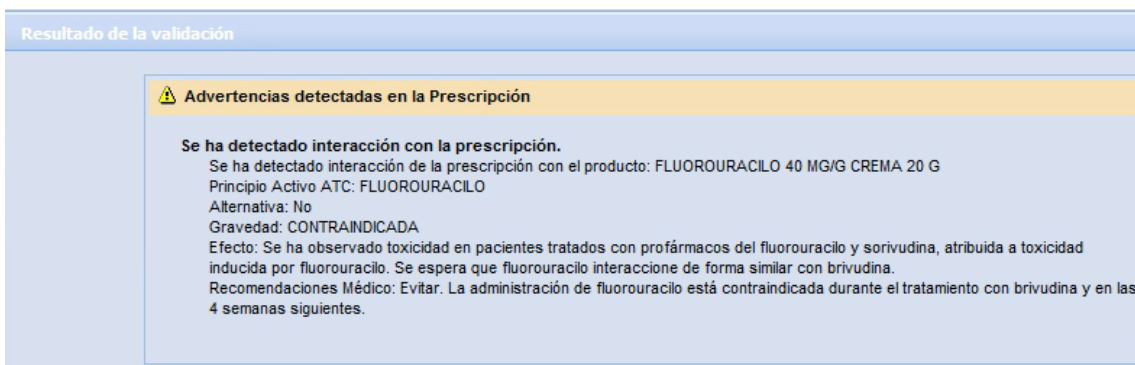
A pesar de la estrategia informativa realizada por la AEMPS, se han notificado seis nuevos casos, todos graves y cuatro de ellos con desenlace mortal.

En la página de la AEMPS se puede encontrar material adicional que incluye una [lista de comprobación](#) para el prescriptor, así como una [tarjeta de información para el paciente](#). Esta tarjeta se proporciona también en el envase del medicamento.

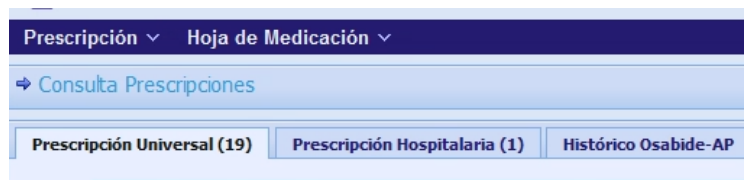
En el momento de iniciar, prorrogar o modificar una prescripción de brivudina en receta electrónica (Presbide), aparece el siguiente aviso:



En el caso de prescripción de formas tópicas en receta electrónica (Presbide) se emite un aviso:



Para comprobar si el paciente está recibiendo quimioterapia antineoplásica hay que consultar la pestaña de "Prescripción Hospitalaria". Este tipo de prescripciones no están incluidas en la Hoja de Tratamiento Activa que se entrega al paciente.



En caso de administración accidental de brivudina a pacientes que han recibido en las últimas cuatro semanas o están recibiendo fluoropirimidinas, es preciso suspender la administración de ambos fármacos y se recomienda hospitalización inmediata. Los síntomas de toxicidad se manifiestan con náuseas, vómitos, diarrea y, en casos graves, estomatitis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de la médula ósea.

Cuando se requiere tratamiento precoz (en las primeras 72 horas) del herpes zoster agudo el tratamiento de elección es (1):

- Aciclovir 800 mg/4 horas, descansando de noche (5 tomas/día)
- Valaciclovir 1 g/8 horas
- Famciclovir 500 mg/8 h o 750 mg/12-24 horas

La duración del tratamiento son 7 días.

## Bibliografía

1. Guía terapéutica antimicrobiana del SNS [Internet]. [Resistenciaantibioticos.es](https://www.resistenciaantibioticos.es/es/guias/humana/login). [citado el 22 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/guias/humana/login>

## VALPROATO: EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN PATERNA Y DE ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO EN NIÑOS. Nota informativa MUH (FV), 05/2023

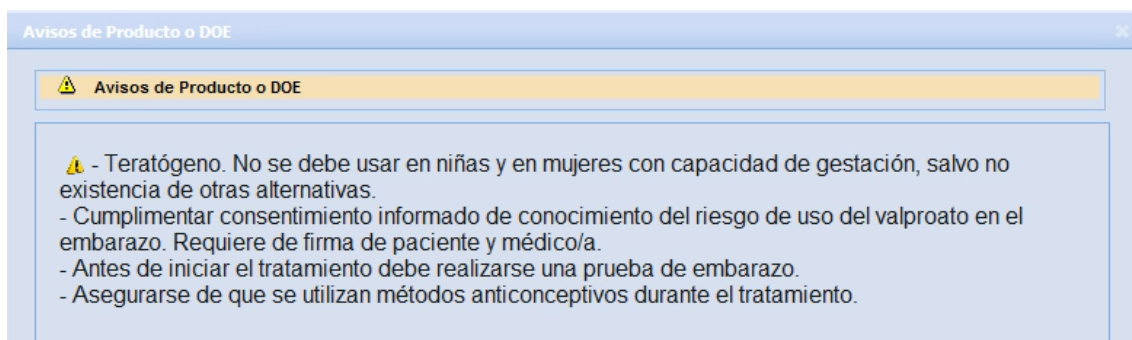
En 2014 la AEMPS emitió una nota de seguridad en la que se restringía el uso de valproato en mujeres con capacidad de gestación. Esta nota fue motivada por los resultados de estudios publicados que mostraban un aumento del riesgo de trastornos en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo en los niños nacidos de mujeres tratadas con valproato (hasta en el 40% de los casos), así como por su conocido riesgo de malformaciones congénitas (aproximadamente el 10% de los casos). En 2018 la AEMPS emitió una nueva nota de seguridad que introdujo nuevas restricciones de uso e incluyó un plan de prevención de embarazos para mujeres con capacidad de gestación (ver [boletín INFAC](#)).

En esos estudios no se encontró evidencia de un mayor riesgo en los niños con uso paterno de medicamentos para epilepsia, aunque sugirieron un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato, en comparación con otras alternativas (lamotrigina o levetiracetam), en los tres meses previos a la concepción. Sin embargo, los estudios tenían limitaciones, por lo que las autoridades reguladoras solicitaron un nuevo estudio a los titulares de autorizaciones de comercialización para examinar este riesgo.

Mientras el PRAC evalúa los resultados de [este estudio](#), y como medida de precaución, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que informen a los pacientes varones en tratamiento con valproato y sus derivados de que:

- Existe un estudio en marcha que sugiere que el uso de estos medicamentos en los tres meses previos a la concepción podría exponer al niño a un posible riesgo de trastornos en el desarrollo neurológico.
- No se debe interrumpir el tratamiento y deben ponerse en contacto con su médico.
- Se deben implantar medidas anticonceptivas adecuadas.

En el momento de iniciar una prescripción de valproato en receta electrónica (Presbide), aparece el siguiente aviso:



## TOPIRAMATO: NUEVAS MEDIDAS PARA EVITAR LA EXPOSICIÓN EN MUJERES EMBARAZADAS. Nota informativa MUH(FV), 06/2023

Topiramato es un fármaco antiepiléptico indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años de edad con crisis epilépticas parciales y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. En niños mayores de 2 años, también está autorizado para las mismas indicaciones que en adultos, así como para el tratamiento de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. Adicionalmente, el topiramato está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos después de una cuidadosa evaluación de otras posibles alternativas terapéuticas.

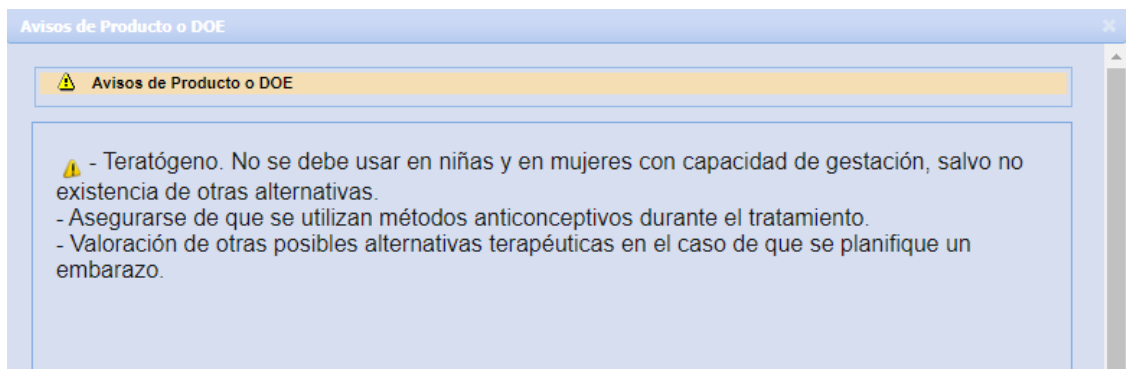
El riesgo asociado de malformaciones genéticas y restricción del crecimiento fetal en mujeres embarazadas en tratamiento con topiramato es conocido y, por ello, ya está recogido en ficha técnica.

Además, los resultados de dos estudios observacionales recientes realizados en los países nórdicos (1), sugieren un posible riesgo de dos a tres veces mayor de sufrir trastornos del neurodesarrollo, incluidos trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual y trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en niños de madres con epilepsia que tomaron topiramato durante el embarazo.

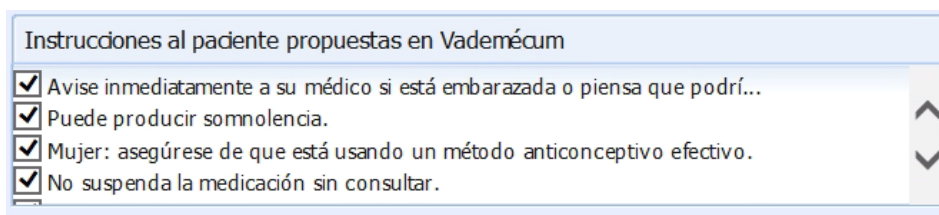
Tras la revisión de todos los datos disponibles, el PRAC ha recomendado nuevas restricciones de uso y la introducción de un plan de prevención de embarazos en mujeres en edad fértil. Estas recomendaciones serán incluidas próximamente en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con topiramato:

- El uso de topiramato está contraindicado para el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.
- En mujeres con capacidad de gestación sólo podrá utilizarse para el tratamiento de la epilepsia si se emplean métodos anticonceptivos altamente eficaces.
- El topiramato está contraindicado para la profilaxis de la migraña durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación que no utilizan métodos anticonceptivos altamente eficaces.
- Es preciso indicar a las pacientes que utilicen un método anticonceptivo altamente eficaz o dos complementarios durante todo el tratamiento con topiramato y hasta cuatro semanas después de interrumpirlo. Debido a una posible interacción, se recomienda a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales sistémicos que utilicen también un método de barrera.
- Es importante comprobar que se cumplen las siguientes condiciones antes de prescribir topiramato en niñas y mujeres con capacidad de gestación:
  - Realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.
  - Informar y asesorar a la mujer con capacidad de gestación acerca de los posibles riesgos relacionados con el uso de topiramato durante el embarazo. La paciente debe comprender los riesgos y estar de acuerdo con las condiciones del tratamiento.
  - Tener en cuenta opciones terapéuticas alternativas (como lamotrigina o levetiracetam) y reevaluar la necesidad de tratamiento con topiramato al menos una vez al año (2).
  - El tratamiento con topiramato en niñas y mujeres con capacidad de gestación debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o la migraña

Al iniciar, prorrogar o modificar un tratamiento de topiramato en receta electrónica (Presbide) en mujeres entre 14 años y 49 años aparece el siguiente aviso:



En la hoja de tratamiento activo aparecen instrucciones para las mujeres entre 14 y 49 años.



## Bibliografía

1. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2793003>
2. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/topiramate-topamax-start-of-safety-review-triggered-by-a-study-reporting-an-increased-risk-of-neurodevelopmental-disabilities-in-children-with-prenatal-exposure>

## FLUROQUINOLONAS. FLUROQUINOLONAS DE USO SISTÉMICO O INHALADO: RECORDATORIO SOBRE LAS RESTRICCIONES DE USO. Nota de seguridad MUH (FV), 07/23

En los últimos años se han publicado varias notas informativas y de seguridad en relación a las fluoroquinolonas sobre restricciones de uso.

En 2023, la AEMPS ha emitido otra nota de seguridad recordando las restricciones de uso, ya que estudios recientes sugieren que se siguen prescribiendo fuera de las indicaciones autorizadas. Las fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas se asocian a reacciones adversas que, aunque son muy poco frecuentes, pueden ser graves, incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles.

Estos medicamentos sólo deben prescribirse para las indicaciones autorizadas y tras realizar una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos en cada paciente. Es importante tener especial precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, personas de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal y pacientes que han sido sometidos a trasplantes de órganos sólidos, ya que el riesgo de sufrir tendinitis y rotura de tendones inducida por fluoroquinolonas puede verse aumentado en estos pacientes.

En la nota se recuerda que las fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado NO deben prescribirse:

- A pacientes que hayan sufrido previamente reacciones adversas graves tras la administración de una fluoroquinolona.
- Para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas (como faringitis, amigdalitis y bronquitis aguda).
- Para infecciones de leves a moderadas (como cistitis no complicada, exacerbación aguda de bronquitis crónica y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinosinusitis bacteriana aguda y otitis media aguda), a menos que no se puedan utilizar otros antibióticos que se recomiendan habitualmente para estas infecciones.
- Para infecciones no bacterianas, por ejemplo, prostatitis no bacteriana (crónica).
- Para la profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de las vías urinarias bajas.

Es importante indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento y acudan a consulta médica ante la aparición de los primeros síntomas o signos sugestivos de una reacción adversa grave como tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, dolor o tumefacción articular, neuropatía periférica y efectos sobre el SNC.

Para los profesionales sanitarios es importante tener en cuenta el riesgo aumentado de aneurisma y disección aórtica y de insuficiencia y regurgitación valvular (ver [boletín INFAC](#)). Deben informar a los pacientes de los síntomas sugestivos de estas patologías para que soliciten atención médica urgente.

Por otra parte, en la [nota informativa de 2018 de la AEMPS](#) se advertía que entre las reacciones adversas que implican al sistema nervioso están la neuropatía periférica, psicosis, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, alteraciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato.

Aunque de momento la EMA no se ha pronunciado, en el Reino Unido se ha emitido una nota de seguridad (1), informando a los profesionales sanitarios de que cuando se prescriba una fluoroquinolona, estén alerta ante el riesgo de reacciones psiquiátricas, incluidas depresión y reacciones psicóticas, que pueden conducir potencialmente a pensamientos o intentos de suicidio.

## Bibliografía

1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-suicidal-thoughts-and-behaviour>

## METAMIZOL Y RIESGO DE AGRANULOCITOSIS: LA AEMPS MANTIENE LAS RECOMENDACIONES PARA PREVENIR EL RIESGO DE AGRANULOCITOSIS. Nota de seguridad MUH(FV), 09/2023

El metamizol es un analgésico y antipirético comercializado en España como medicamento sujeto a prescripción médica, desde hace más de 50 años. La agranulocitosis es una reacción adversa conocida de este principio activo, descrita en su ficha técnica y prospecto. Aunque su frecuencia de aparición es muy baja, es una reacción grave que puede llegar a producir la muerte. En el año 2018 la AEMPS revisó la situación de metamizol en España con motivo de la aparición de casos de agranulocitosis, particularmente en pacientes de origen británico. Se concluyó que, a pesar de que el número de casos notificados en los últimos años se había incrementado paralelamente al aumento del consumo de este analgésico, no era posible calcular la incidencia de agranulocitosis en pacientes expuestos a metamizol. A pesar de que se habían sugerido factores genéticos para explicar posibles diferencias de aparición de agranulocitosis entre poblaciones, no había datos que permitieran confirmar ni descartar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas diferentes. La AEMPS publicó una [nota informativa](#) comunicando las conclusiones de la evaluación y emitió recomendaciones a los profesionales sanitarios sobre el uso de metamizol solo para tratamientos de corta duración, a la dosis mínima eficaz, y vigilando la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis. Además, se recomendaba realizar controles hematológicos en tratamientos prolongados, evitar su uso en pacientes con factores de riesgo e informar al paciente sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento

en caso de aparición de síntomas o signos de agranulocitosis. Asimismo, se recomendaba tener especial precaución en caso de pacientes de edad avanzada y no utilizar en pacientes en los que no fuera posible realizar controles hematológicos (p. ej. población flotante).

Recientemente, la AEMPS ha realizado una evaluación de la nueva información disponible desde entonces, y, se ha realizado un estudio farmacoepidemiológico, que está pendiente de publicación. Como conclusión preliminar, este estudio confirma que la incidencia de agranulocitosis entre los pacientes que inician tratamiento con metamizol es muy baja (de 1 a 10 casos por millón de personas usuarias), por lo que la AEMPS ha concluido que no existen nuevos hallazgos que cambien el perfil del riesgo de agranulocitosis ya conocido para metamizol y que no existe nueva información que cambie el perfil de este riesgo ya conocido.

Por el momento se confirman las recomendaciones realizadas por la AEMPS en 2018 con el fin de prevenir esta reacción adversa o minimizar sus consecuencias en caso de que aparezcan. Se seguirá evaluando el balance beneficio/riesgo de metamizol, y se comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto.

## NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PROCEDENTE DE LA EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LOS DATOS DE FARMACOVIGILANCIA QUE SE INCORPORA A LAS FICHAS TÉCNICAS Y LOS PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS. (Actualizada hasta 15 diciembre 2023).

En este apartado se señalan otras reacciones adversas detectadas en este periodo que no han supuesto la publicación de una nota de seguridad, pero que ha supuesto la modificación de la información contenida en la ficha técnica y prospecto.

AINE
<p><b>Dexketoprofeno, diclofenaco, ketorolaco:</b> oligohidramnios a partir de la semana 20 de embarazo, como consecuencia de disfunción renal fetal. (Ver nota de seguridad para todos los AINE en <a href="#">Drug Safety Update</a>). Constricción del ductus arterioso tras el tratamiento durante el segundo trimestre del embarazo. Mayor riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal.</p> <p><b>Ibuprofeno:</b> en formulación sistémica, síndrome de Kounis. En formulación tópica, al final del embarazo puede producirse una hemorragia prolongada tanto en la madre como en el feto, y el parto puede retrasarse. Por lo tanto, el uso de ibuprofeno tópico está contraindicado durante el último trimestre del embarazo. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, ibuprofeno no debe utilizarse a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento tan corta como sea posible. Además, tanto por vía tópica como sistémica, se ha descrito dermatitis exfoliativa, eritema polimorfo, SSJ, NET, DRESS y PEGA, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones es necesario retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo.</p> <p><b>Ketoprofeno tópico:</b> no usar en primer y el segundo trimestre del embarazo a no ser que sea claramente necesario. Contraindicado durante el último trimestre de embarazo.</p> <p><b>Meloxicam:</b> EFM.</p>
ANTIBIÓTICOS
<p><b>Amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y cefuroxima:</b> reacciones de hipersensibilidad que pueden progresar a síndrome de Kounis.</p> <p><b>Amoxicilina y amoxicilina-clavulánico:</b> DIES principalmente en niños, enfermedad por IgA lineal, meningitis aséptica, cristaluria (incluyendo lesión renal aguda).</p> <p><b>Amoxicilina-clavulánico:</b> pancreatitis aguda.</p> <p><b>Cefuroxima:</b> SSJ, NET y DRESS, potencialmente mortales.</p> <p><b>Eritromicina:</b> prolongación del intervalo QT con hidroxicloroquina o cloroquina, aumento de exposición sistémica a corticoides por vía sistémica o inhalada, algunos estudios han identificado malformaciones cardíacas durante el embarazo temprano.</p>
GABAPENTINOIDES
<p><b>Gabapentina:</b> síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos de madres expuestas durante el embarazo. Puede provocar dependencia, incluso a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Síntomas de abstinencia tras la retirada tanto a corto como a largo plazo, apareciendo habitualmente a las 48 horas tras la interrupción. Se han notificado SSJ, NET y DRESS.</p> <p><b>Pregabalina:</b> en raras ocasiones SSJ y NET, potencialmente mortales. Se incluye pensamiento suicida entre los síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento, tanto a corto como a largo plazo.</p>



## INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol: nefritis túbulo intersticial con posible progresión a insuficiencia renal.

## OTROS MEDICAMENTOS

**Acetazolamida:** Se han notificado casos de derrame y desprendimiento coroideo. Los síntomas incluyen disminución aguda de la agudeza visual y dolor ocular. Estos síntomas se producen en las horas siguientes al inicio del tratamiento. Si se sospecha derrame o desprendimiento coroideo, hay que interrumpir su administración.

**Brinzolamida** (colirio): SSJ y NET.

**Esteres etílicos de ácidos omega-3: ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA):** fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares o factores de RCV (mayor riesgo con 4 g/día), que obliga a suspender el tratamiento de forma permanente.

**Ivermectina:** SSJ y NET, potencialmente mortales.

**Sildenafil** (en hipertensión arterial pulmonar): precaución con sacubitrilo/valsartán; una dosis única de sildenafil se asoció con una reducción significativa de la presión arterial.

**Zonisamida:** informar a la mujer sobre los posibles efectos del tratamiento en el feto en caso de embarazo (riesgo potencial de malformaciones congénitas mayores y trastornos del desarrollo neurológico) y considerar la realización de una prueba de embarazo para descartar el mismo. Reevaluar el tratamiento en mujeres que tengan previsto un embarazo y considerar otras opciones terapéuticas, antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción, la cual se debe mantener durante el tratamiento y durante un mes después de interrumpirlo.

DIES: síndrome de enterocolitis inducido por fármaco; DRESS: reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos; EFM: exantema fijo medicamentoso; NET: necrólisis epidérmica tóxica; PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda; RCV: riesgo cardiovascular; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson

## Bibliografía

- Boletines de Farmacovigilancia de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/comunicacion/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/>

## OPIOIDES

En los últimos años, el incremento continuo en el consumo de opioides se está convirtiendo en un problema de salud pública. Esto ha llevado a que se haya impulsado la puesta en marcha de un [Plan de Optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud](#).

La AEMPS en diferentes boletines de farmacovigilancia ha publicado la siguiente información de seguridad que se incorporará a las fichas técnicas y a los prospectos de los medicamentos:

- Antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo deben acordarse con el paciente los objetivos y el plan de interrupción del tratamiento.
- Se deben realizar contactos frecuentes para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento y para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (p. ej., solicitud de renovación anticipada del medicamento). Esto incluye la revisión de los opioides concomitantes y los psicofármacos (p.ej. benzodiazepinas).
- Riesgo de trastorno por consumo de opioides (TCO): es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada. También es mayor en los pacientes con antecedentes personales o familiares de trastornos relacionados con el consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de bebidas alcohólicas), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej. depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).
- Trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño, de forma proporcional a la dosis, y la hipoxemia relacionada con el sueño.
- El uso concomitante con gabapentinoides aumenta el riesgo de sobredosis de opioides, depresión respiratoria y muerte.
- Hiperalgnesia inducida por opioides: considerar en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la suspensión o revisión del tratamiento.

- Pueden ralentizar la motilidad gastrointestinal y provocar espasmo del esfínter de Oddi; deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de íleo paralítico o con enfermedad de las vías biliares, incluida la pancreatitis aguda.
- Leucoencefalopatía tóxica con la sobredosis.
- La administración concomitante de cannabidiol puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de opioides.
- Mantener los parches de fentanilo en un lugar seguro y protegido al que no puedan acceder otras personas, para evitar accidentes y usos indebidos.

## OTRAS COMUNICACIONES DE SEGURIDAD

Destacamos información de seguridad publicada recientemente.

### SEGURIDAD DE LOS ARGLP-1 EN LA OBESIDAD

Los arGLP-1 se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico del tratamiento de la DM2. Retrasan el vaciado gástrico produciendo efecto saciante, reducen el hambre y en consecuencia se produce una pérdida de peso. Actualmente, dos de ellos, liraglutida y semaglutida, (no comercializadas aún con esta indicación) están autorizadas para la pérdida de peso, a dosis más altas a las utilizadas en DM2.

El perfil de efectos adversos observados a las dosis utilizadas en obesidad es similar al observado en el tratamiento de la DM2, si bien los efectos adversos gastrointestinales son más frecuentes con dosis altas. (ver [boletín INFAC](#)).

En un reciente metaanálisis (1) el uso de arGLP-1 se asoció con un mayor riesgo de enfermedades biliares, especialmente cuando se usan en dosis más altas, durante periodos más prolongados y para perder peso. La [FDA](#) ha incluido en sus fichas técnicas de los arGLP-1 la advertencia sobre el riesgo de causar problemas en la vesícula biliar, incluidos cálculos biliares.

En un estudio de cohortes reciente (2), el uso de estos fármacos para la pérdida de peso también se ha asociado con aumento del riesgo de pancreatitis, gastroparesia y obstrucción intestinal.

Por otro lado, la EMA está estudiando el posible riesgo de ideación suicida y pensamientos de autolesión con los arGLP-1 utilizados en la obesidad (3). El comportamiento suicida no figura actualmente como un efecto secundario en la información del producto en la UE para ningún arGLP-1, sin embargo, en los EEUU, los medicamentos aprobados para perder peso con acción sobre el SNC, tienen una advertencia sobre el potencial de este efecto adverso (4).

También, la sociedad de anestesiólogos de Canadá ha enviado una comunicación a sus miembros remarcando el aumento del riesgo de aspiración durante la anestesia en pacientes en tratamiento con arGLP-1. Recomienda la interrupción del tratamiento debido a la publicación de tres casos en los que, a pesar de haber seguido las instrucciones de ayuno previo a la anestesia para una intervención quirúrgica, los pacientes tenían contenido estomacal que podría provocar una aspiración bronquial por regurgitación del contenido gástrico durante la anestesia. Las dosis más altas de arGLP-1 que se utilizan para perder peso parece que pueden enlentecer el vaciado gástrico, aunque se necesitan más estudios para confirmar esta asociación (5).

### Bibliografía

1. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513-519.
2. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2810542>
3. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>
4. Ficha técnica Wegovy [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/215256s007lbl.pdf#page=34Glucagon-Like](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215256s007lbl.pdf#page=34Glucagon-Like)
5. Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists: Risk of Aspiration during Anesthesia <https://ismpcanada.ca/bulletin/glucagon-like-peptide-1-glp-1-receptor-agonists-risk-of-aspiration-during-anesthesia/>

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

## TRAMADOL Y ANTICOAGULANTES

El tramadol es un opioide débil que, además de activar los receptores opioides, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, y presenta variabilidades interindividuales importantes en su metabolización (Ver boletín INFAC).

En un metaanálisis de estudios observacionales (1) se asoció a un incremento de más del doble de riesgo de sufrir una hemorragia grave (RR:2,69; IC 95%: 1,45-4,96) suponiendo un riesgo absoluto de hospitalización por este motivo de 1,74 acontecimientos por 100 pacientes expuestos y año. Se concluyó que existe asociación entre el uso conjunto de tramadol y antagonistas de la vitamina K y el riesgo de hemorragia; sin embargo, la evidencia es limitada para los anticoagulantes orales directos, y se necesitan estudios adicionales. Uno de los estudios incluidos en este metaanálisis está realizado en nuestro medio y apunta a una asociación del riesgo de sangrado con el uso de tramadol y rivaroxaban (2).

Ante la sospecha de que el uso concomitante de anticoagulantes y tramadol pueda aumentar el riesgo de sufrir hemorragias graves, se tendría que limitar el uso de tramadol en pacientes anticoagulados a cuando esté estrictamente justificado y optar por otros analgésicos. Dado que esta reacción adversa todavía es poco conocida, es posible que en muchos casos se haya pasado por alto la potencial interacción farmacológica (3).

### Bibliografía

1. Lévy C, Gosselin L, Vilcu A-M, Steichen O. Use of tramadol and the risk of bleeding complications in patients on oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2022;78(12):1889–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-022-03411-1>
2. Burgos-Gonzalez A de, Huerta C, Peñalver MJ, Sordo L, Pulido J, Soriano LC. Effect of tramadol and DOACs with special attention to dabigatran on concomitant use, on the risk of mayor bleeding using BIFAP database in Spain. Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]. 2023;32(4):397–406. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.5525>
3. Butlletí de farmacovigilancia de Catalunya. Vol 21, n° 2, marzo-abril 2023. Gencat.cat. [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/9768/BFV\\_2023\\_21\\_02\\_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/9768/BFV_2023_21_02_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y)

Este boletín debe citarse: Seguridad de medicamentos: señales y alertas generadas en 2022-2023. INFAC. 2024;32(1):1-11.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>


Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: al farmacéutico de atención primaria de su OSI o a CEVIME o al e-mail: [infac@osakidetza.eus](mailto:infac@osakidetza.eus)

**Consejo de Redacción:** Iñigo Aizpurua<sup>1</sup>, Iciar Alfonso<sup>2</sup>, Ainhoa Arana<sup>3</sup>, María Armendáriz<sup>3</sup>, Markel Brouard<sup>4</sup>, Saioa Domingo<sup>3</sup>, Maitane Elola<sup>5</sup>, Arritxu Etxebarria<sup>3</sup>, Julia Fernández<sup>3</sup>, Isabel Fontán<sup>3</sup>, Leire Gil<sup>3</sup>, Ana Isabel Giménez<sup>3</sup>, Juan José Iglesias<sup>4</sup>, Josune Iribar<sup>3</sup>, Nekane Jaio<sup>3</sup>, Itxasne Lekue<sup>3</sup>, M<sup>o</sup> José López<sup>1</sup>, Javier Martínez<sup>3</sup>, Mónica Martínez<sup>3</sup>, Teresa Morera<sup>6</sup>, Carmela Mozo<sup>3</sup>, Elena Olloquiegi<sup>3</sup>, Elena Ruiz de Velasco<sup>3</sup>, Amaia Sagastibelza<sup>7</sup>, Rita Sainz de Rozas<sup>3</sup>, Inés San José<sup>3</sup>, Maitane Umerez<sup>3</sup>, Elena Valverde<sup>3</sup>, Miren Zubillaga<sup>4</sup>.

1. Farmacéutico/a CEVIME; 2. Farmacóloga clínica; 3. Farmacéutico/a de atención primaria; 4. Médico/a de familia; 5. Médica de medicina interna; 6. Profesora de farmacología (UPV); 7. Pediatra de atención primaria.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>

 Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

