



Boletín de

Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº 79

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Rituximab e hipertensión

**Relación beneficio/riesgo de los inhibidores de la
bomba de protones**

Notas de seguridad

Edita: Generalitat . Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2011

ISSN: 1989-581X

Título abreviado: Bol. farmacovigil. Comunitat Valencia.

Diseño y Maquetación: Ografic

Depósito Legal:

Imprime :

Consultas: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>

Comentarios y sugerencias: terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es

Suscripciones: <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

Elabora:

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Con la supervisión del Comité de Redacción del Boletín de Farmacovigilancia, constituido por:

Clérigues Belloch, José E. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Company Lladró, M^a Jesús. Centro Salud Torrent II

D'Ocón Navaza, Pilar. Facultad de Farmacia Universidad de Valencia

Franco Donat, Mercedes. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Gomar Fayos, Pepa. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

González Gregori, Rebeca. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Grau Rubio, M^a Antonia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Horga de la Parte, José Fco. Hospital General Universitario Alicante

López Briz, Eduardo. Hospital Universitari i Politècnic La Fe Valencia

Muelas Tirado, Julio. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Palop Larrea, Vicente. Hospital La Ribera. Alzira

Rubio Gomis, Elena. Consorcio Hospital General Universitario Valencia

San Martín Ciges, M^a Dolores. Servicio Farmacéutico Area de Salud-Dp. de Requena

Sanz Roda, Ana. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Trillo Mata, José L. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Rituximab e hipertensión

Esteban Mensua MJ¹, Borrell García C¹, López Briz E¹, Pastor Borjoñón M², Garrigós Palmer R³, Poveda Andrés JL¹.

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Oncología Médica. ³Hospital de Día Polivalente. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Recibido el 13 de Junio de 2012. Aceptado el 8 de octubre de 2012.

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Introducción

En los últimos años, las innovaciones introducidas en el arsenal terapéutico destinado al tratamiento del cáncer han traído consigo importantes mejoras en la eficacia, control de síntomas y calidad de vida. Entre ellas, las llamadas “terapias dirigidas” han permitido tratamientos más específicos en un amplio número de tumores (mamarios, colorrectales, pulmonares y pancreáticos), así como en linfomas, leucemias y mieloma múltiple. Su mecanismo de acción y baja toxicidad confieren a estas “terapias dirigidas” un mejor perfil de seguridad, aunque en ocasiones presenten efectos adversos (EA) tales como rash acneiforme, alteraciones cardíacas, trombosis, hipertensión o proteinuria¹⁻³.

Los anticuerpos monoclonales forman parte de estas terapias dirigidas y la mayoría de los que se utilizan en oncología, además de sus EA propios, presentan un riesgo genérico de reacción infusional (hipotensión, hipoxia, broncoespasmo) y de anafilaxia, generalmente durante la primera administración. Con objeto de mejorar su perfil de seguridad, su diseño ha ido evolucionando hasta conseguir moléculas con mayor especificidad y menor número de EA, factores que están relacionados directamente con su estructura (contenido humano frente a no humano) y su diana molecular⁴.

Rituximab (MabThera[®]) es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se une específicamente a una diana molecular, el antígeno CD20, expresado en los linfocitos pre-B y B maduros. La depleción de las células B se realiza a través de varios mecanismos: citotoxicidad mediada por el complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos e inducción a la apoptosis. De esta forma, las células B se eliminan rápidamente de la circulación, necesitando tras finalizar el tratamiento una media de 12 meses para alcanzar de nuevo niveles normales en sangre periférica en pacientes tratados por neoplasias hematológicas^{5,6}. La recomendación de uso de rituximab recogida en el informe EPAR⁵, publicado en octubre de 2009 y revisado en marzo 2012, establece su indicación para pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (incluyendo el linfoma folicular y el difuso de células grandes B), leucemia linfocítica crónica (LLC) y artritis reumatoide.

Los EA más frecuentes de rituximab son los derivados de su administración intravenosa^{7,8}. Así, el denominado síndrome infusional de intensidad leve-moderada suele desencadenarse entre los 30 y los 120 minutos tras haber iniciado la perfusión, y cursa con fiebre y escalofríos, náuseas, astenia, hipotensión, prurito, cefalea, broncoespasmo, rinitis, mialgias y urticaria. En general se resuelve disminuyendo la velocidad de perfusión, interrumpiendo la misma o, en ocasiones, con ayuda de medidas de soporte farmacológico⁹. Dado que, como se ha mencionado, puede producirse hipotensión durante la perfusión del fármaco, la ficha técnica recomienda considerar la interrupción de los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de iniciar la perfusión⁵.

Entre los EA graves relacionados con la infusión destaca el síndrome de liberación de citoquinas (acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes) y la leucoencefalopatía multifocal progresiva, entre cuyos factores de riesgo figuran la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o la quimioterapia. El uso de rituximab puede predisponer además a sufrir infecciones, citopenias y acontecimientos cardiopulmonares graves^{5,7,8}.

Se describe a continuación un caso, no descrito previamente en la bibliografía, de hipertensión arterial relacionada con la administración intravenosa de rituximab.

Caso clínico

Mujer de 67 años diagnosticada de un Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B (LNH DCGB) estadio III A S X, IPI 3, que acude al Hospital de Día a recibir su tratamiento de quimioterapia con el esquema R-CHOP (rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona).⁹

Entre sus antecedentes destacan Síndrome ASA-tríada (poliposis nasal, alergia a ácido acetilsalicílico y asma bronquial), ictus isquémico vertebrobasilar doce años antes sin secuelas neurológicas posteriores, adenoma hipofisario no funcional e hipertensión arterial en tratamiento farmacológico con olmesartán-hidroclorotiazida, manteniendo cifras de tensión arterial (TA) en torno a 120/70 mm Hg. No diabetes mellitus ni dislipemias. No hábito enólico ni tabáquico. Hepatitis C controlada -sin tratamiento. Colectectomizada.

Como tratamiento habitual, la paciente recibía fentanyl transdérmico 75 µg/3 días, metamizol 1150 mg oral si dolor, enoxaparina sc 40 mg/día, dexametasona oral 16 mg en desayuno, paroxetina 20 mg/día, clopidogrel 75 mg/día, tiotropio bromuro 18 mcg/día inhalados, budesónido-formoterol 320 mcg+9 mcg/día inhalados, montelukast 10 mg/día, pregabalina 75 mg/12 h,

calcio carbonato + colecalciferol 1500 mg+400 UI/día, vincamina + piracetam 20 mg+400 mg/8 h, lorazepam 1 mg/noche y amitriptilina 10 mg/día. Su TA era controlada con olmesartán-hidroclorotiazida 40 mg+25 mg/día, que no se suspendió 12 horas antes de iniciar la administración de rituximab.

Fue diagnosticada en septiembre de 2011 de un LNH DCGB estadio III A S X (masa abultada supraclavicular izquierda), IPI 3 (edad, estadio, LDH). Para su tratamiento se programaron seis ciclos de quimioterapia del esquema farmacoterapéutico R-CHOP, con un periodo entre ciclos de 21 días, en el Hospital de Día (HD). Con cada dosis de rituximab se realizaría un control de tensión arterial y frecuencia cardiaca (FC) cada 30 minutos según establece el protocolo de administración establecido en el Hospital.

El 07/10/2011, coincidiendo con la administración del primer ciclo de quimioterapia, a los 50 minutos del inicio de la perfusión de rituximab (ritmo 70 mg/h) la paciente presentó rubor facial y prurito en manos y piernas. Tras la administración de 40 mg de metilprednisolona y 5 mg de dexclorfeniramina se pudo reiniciar la administración que fue bien tolerada. A los 21 días la paciente recibió el 2º ciclo de quimioterapia, con la TA controlada con su tratamiento antihipertensivo habitual que no fue suspendido en ningún momento y no presentándose incidentes de interés durante la administración del mismo. En mitad de la perfusión del tercer ciclo, la paciente presentó un incremento de la TA (170/76 mm Hg) que obligó a interrumpir la perfusión de rituximab y pautar 25 mg de captoprilo vía oral, consiguiendo tras normalizar la situación finalizar la administración del tratamiento.

Durante la administración del 4º ciclo la situación se repitió con TA de 157/91 mm Hg y tras 25 mg de captoprilo vía oral se pudo terminar la perfusión de rituximab reduciendo el ritmo de perfusión de 140 a 70 mg/h. La paciente inició el 5º ciclo con TA controlada (135/76 mm Hg), pero esta vez las cifras empezaron a elevarse a los 30 min (151/81 mm Hg) y en las siguientes tomas (176/93 mm Hg y 195/89 mm Hg). Se interrumpió la perfusión y el oncólogo prescribió 25 mg de captoprilo vía oral. Normalizadas las cifras tensionales se reanudó la perfusión del fármaco pero en el siguiente control se revelaron de nuevo cifras elevadas de TA (205/93 mm Hg), a pesar de mantener el ritmo de perfusión de rituximab a 70 mg/h. Tras tratamiento con 25 mg de captoprilo y 40 mg de furosemida vía oral se decidió terminar la perfusión de rituximab a 70 mg/h y posponer el resto del esquema terapéutico al día siguiente. El incidente se notificó al Servicio de Farmacia para su valoración y ajuste del tratamiento en el siguiente ciclo. En el 6º ciclo, el tratamiento se dividió en dos días: el rituximab se administró el primer día aumentando el ritmo 37,5 mg/h cada 30 minutos hasta 337 mg/h y el resto del esquema (CHOP) se adminis-

tró al día siguiente. De esta manera, la paciente pudo completar el ciclo de quimioterapia sin problemas.

Con el tratamiento administrado la paciente alcanzó remisión completa (objetivada mediante PET), situación que se mantiene en la actualidad 5 meses tras el final de la quimioterapia. Actualmente se encuentra en seguimiento en Consultas Externas y permanece asintomática y con cifras de TA bien controladas con su medicación habitual.

Según el algoritmo de causalidad de Naranjo¹⁰ la reacción adversa se calificó como “segura”. El EA se notificó al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Discusión

Los LNH se consideran neoplasias potencialmente curables con los tratamientos oncológicos actuales, por lo que la elección del tratamiento quimioterápico, el esquema o la combinación de fármacos usados es clave para obtener una respuesta antitumoral óptima. En líneas generales y dado que los esquemas deben ser administrados a las dosis máximas tolerables y en los intervalos de tiempo programados, tanto el uso de los fármacos de soporte como el control farmacológico de las comorbilidades se hacen imprescindibles^{11,12}.

El incremento en la media de edad de los pacientes diagnosticados de LNH¹³ conlleva un mayor número de comorbilidades asociadas que pueden agravar las reacciones adversas propias de los fármacos anti-neoplásicos. Así, la hipertensión que afecta al 68% de población española mayor de 60 años¹⁴ podría complicar el éxito de ciertos esquemas farmacoterapéuticos.

La reacción adversa más frecuentemente descrita para rituximab en este ámbito implica caídas importantes de la TA, como han puesto de relieve los ensayos clínicos y las series de casos¹⁵⁻¹⁷. Haciéndose eco de estos aspectos de seguridad, la ficha técnica del fármaco⁵ recomienda, como ya se ha mencionado, la retirada del tratamiento antihipertensivo previamente a la administración del anticuerpo monoclonal. Sin embargo, en el caso descrito se produjo una hipertensión a partir del tercer ciclo de quimioterapia a pesar de que la paciente no interrumpió su tratamiento habitual, lo que puede hacer pensar que las cifras tensionales podrían haberse elevado de manera peligrosa si se hubieran seguido las recomendaciones de la ficha técnica.

La revisión bibliográfica en las bases de datos más importantes (Embase, Medline) mediante una estrategia sensible pero deliberadamente poco específica no nos ha permitido encontrar otros casos publicados de hipertensión asociada a la infusión intravenosa de rituximab. Aunque la información del fabricante del

producto sí recoge la reacción adversa¹⁷, se asocia en general a tratamientos no oncológicos (síndrome nefrótico, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide, poliangiitis microscópica) por lo que el caso descrito es, en nuestro conocimiento, el primero publicado como tal hasta el momento.

Desconocemos los factores de riesgo que podrían haber precipitado la reacción adversa, pero parece poco probable que pueda ser atribuida a una interacción con alguno de los medicamentos que tomaba la paciente, y cuyos perfiles de seguridad son bien conocidos. A diferencia de otros EA, en los que la reexposición al fármaco causante es éticamente inadmisibles, en nuestro caso se dio justamente la circunstancia inversa, de manera que se hizo necesaria la readministración de rituximab pero con estrecho control de la TA de la paciente; ello nos ha permitido asegurar la causalidad del anticuerpo monoclonal en el EA.

El caso descrito, en el que se asocia rituximab a un cuadro hipertensivo tras su administración intravenosa, obliga a considerar cuidadosamente la monitorización de la TA en todos los pacientes sometidos a esquemas farmacoterapéuticos que incluyan este anticuerpo monoclonal y a cuestionar la supresión rutinaria del tratamiento antihipertensivo.

Bibliografía

1. Seruga B, Sterling L, Wang L, et al. Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29:174-85.
2. Gerber DE. Targeted therapies: A new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician* 2008; 77:311-9.
3. Friedman DR, Abernethy AP. Review of targeted cancer therapies for the palliative care provider ART 2: Antibodies and conjugated agents. *Prog Palliat Care* 2007; 15:225-32.
4. Toma MB, Medina PJ. Update on targeted therapy - Focus on monoclonal antibodies. *J Pharm Pract* 2008; 21:4-16.
5. MabThera. EPAR Product information. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (acceso abril 2012).
6. Farber CM, Axelrod RC. Value of rituximab for treatment of hematologic malignancies. *Am J Pharm Benefits* 2010; 2:360-70.
7. Klastersky J. Adverse effects of the humanized antibodies used as cancer therapeutics. *Current Opinion Oncol* 2006; 18:316-20.
8. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004; 109:3122-31.
9. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-42.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
11. Gómez-Codina J. Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento. 2ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica, 2002.
12. Lyman GH et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. *J Clin Oncol* 2004;22:4302-11.
13. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007; 12:20-37.
14. Marín M, de la Sierra A, Armario P, et al. Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:24-34.
15. Katz Buglino L, Kuryan J, Schuval S. Profound hypotension during rituximab desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107 (Suppl 1):A73-4.
16. Vo KH, Waddell JA, Suda KJ. Rapid development of infusion-related severe hypotension during rituximab therapy. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e29 (DOI 10.1345/aph.1P733).
17. Rituximab. DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated May 2012.

Relación beneficio/riesgo de los inhibidores de la bomba de protones

Folch Marín B¹, García Llopis P², Palop Larrea V³

¹Especialista en Medicina de Familia. Centro de Salud de Sueca. Departamento de La Ribera.

²Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital de La Ribera.

³Especialista en Medicina de Familia. Subdirector Médico Asistencial. Departamento de La Ribera.

Recibido el 6 de junio de 2012. Aceptado el 10 de Septiembre de 2012.

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son un grupo de fármacos que actúan suprimiendo la producción de ácido gástrico mediante la inhibición irreversible de la enzima ATPasa H⁺/K⁺ de la célula parietal gástrica. Su elevada eficacia, junto con su aparente buen perfil de seguridad, ha supuesto un gran avance terapéutico a nivel de patología digestiva y ha contribuido a su amplio uso hasta convertirse en el grupo terapéutico más prescrito.

No obstante, en los últimos años numerosas publicaciones alertan de la excesiva prescripción a nivel mundial y de los posibles riesgos que conlleva¹⁻⁴. Por este motivo, mientras la relevancia clínica de los efectos adversos de los IBP sigue estando en debate, se hace necesaria cada vez más una prescripción razonada y circunscrita a las situaciones en las que exista una indicación clara, a la dosis mínima eficaz y a reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Indicaciones

Las indicaciones y posologías aprobadas actualmente para los IBP disponibles en nuestro país se muestran en la tabla 1. Se trata de indicaciones precisas, en situaciones concretas y durante periodos definidos. Todos los IBP son equivalentes en cuanto a eficacia y seguridad en las indicaciones autorizadas si se utilizan a dosis equipotentes. El omeprazol es el más eficiente y del que existe mayor experiencia de uso, por lo que es el principio activo de elección¹.

No hay que olvidar que en algunos casos, como en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el tratamiento de elección inicial va dirigido a promover cambios en el estilo de vida: supresión de tabaco, alcohol y alimentos que agraven los síntomas, reducción de peso

Tabla 1. Indicaciones y posologías autorizadas para los IBP según ficha técnica¹

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Tratamiento de úlcera gastroduodenal (2-4 semanas)	20 mg/día*	30 mg/día	40 mg/día	20 mg/día	---
Prevención secundaria de úlcera gastroduodenal	20 mg/día	---	---	---	40 mg/día
Erradicación de H. Pylori (7 días)	20 mg/12 h	30 mg/12 h	40 mg/12 h	20 mg/12 h	20 mg/12 h
Tratamiento de la esofagitis por reflujo	20 mg/día*	30 mg/día	40 mg/día	20 mg/día	40 mg/día
Tratamiento de ERGE (4-8 semanas)	20 mg/día*	15 mg/día*	20 mg/día*	10 mg/día	20 mg/día
Mantenimiento de ERGE (6-12 meses)	10 mg/día	15 mg/día	20 mg/día	10-20 mg/día	20 mg/día
Síndrome de Zollinger Ellison†	20-120 mg/día	Iniciar con 60 mg/día y ajustar la dosis	80-160 mg/día	60-120 mg/día	80-160 mg/día
Prevención de úlcera gastroduodenal inducida por AINE en pacientes de riesgo (mientras dure el tratamiento)	20 mg/día*	15 mg/día*	20 mg/día	---	20 mg/día
Tratamiento de úlcera gástrica inducida por AINE (4-8 semanas)	20 mg/día*	30 mg/día	---	---	20 mg/día

* En caso de mala respuesta terapéutica, está autorizada la recomendación de duplicar la dosis (40mg/día en los casos de omeprazol y pantoprazol, y 30mg/día en los de lansoprazol).

† En caso de precisar altas dosis (>80mg/día) debería fraccionarse en dos tomas.

y elevación de la cabecera de la cama. Las recidivas en la ERGE son frecuentes, por lo que a largo plazo es recomendable ir reduciendo la dosis de IBP de forma progresiva o administrarlo de forma intermitente, hasta ajustarlo a la dosis mínima eficaz.

En cuanto a la prevención de úlceras gastroduodenales, se estima que la utilización de IBP como gastroprotector en la práctica clínica supone más del 50% del total de las prescripciones⁵. Bajo la etiqueta de “protectores” se siguen pautando en pacientes sin factores de riesgo, por el hecho de estar polimedicados, o para aliviar cualquier molestia gastrointestinal producida por un fármaco, en los que no estaría indicada la gastroprotección. La indicación de profilaxis de úlceras gastroduodenales (tabla 2) se ciñe a pacientes de riesgo en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)^{6,7}.

Tabla 2. Factores de riesgo de lesiones gastroduodenales para indicar gastroprotección en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)^{6,7}

• Historia previa de úlcera o complicaciones ulcerosas previas (hemorragia o perforación gastrointestinal)
• Más de 65 años
• Comorbilidad grave (enfermedad cardiovascular, renal o hepática severa)
• Tratamiento concomitante con anticoagulantes, corticoides orales o ácido acetilsalicílico a dosis bajas como antiagregante
• Tratamiento con AINE a dosis altas durante periodos prolongados

Se han sugerido otros posibles factores de riesgo como el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y el metamizol, cuyos efectos antiplaquetarios podrían sumarse a los de los AINE. Aún así, no hay evidencias de un riesgo aumentado de lesiones gastrointestinales con ISRS que justifique el uso concomitante de gastroprotección^{6,8}.

En cada situación habrá que valorar la necesidad de tratamiento con AINE y plantearse otras alternativas en pacientes de alto riesgo. En cualquier caso, se recomienda prescribir los AINE menos gastrolesivos (ibuprofeno, diclofenaco o naproxeno), durante el menor tiempo y a la menor dosis posibles. Piroxicam y ketorolaco siguen siendo los AINE que asocian mayor gastrotoxicidad. Aunque los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 se consideraron inicialmente exentos de toxicidad gastrointestinal, esta ventaja no se ha confirmado en ensayos clínicos^{6,7,9}.

Mención aparte merecen la dispepsia y la profilaxis de úlceras por estrés, indicaciones no aprobadas, pero que siguen siendo motivos frecuentes de prescripción de IBP. No hay evidencia que apoye el uso de IBP en la dispepsia de forma rutinaria, sin embargo se pautan frecuentemente para alivio sintomático. Las guías de

práctica clínica de dispepsia destacan la necesidad de hacer una evaluación adecuada con el fin de determinar la etiología, principalmente si la clínica se presenta en pacientes mayores de 55 años o con síntomas de alarma, en los que estaría indicado el estudio endoscópico. En la dispepsia no ulcerosa, así como en afecciones gástricas menores o epigastralgias intermitentes que cursan con sintomatología ambigua, se recomienda la utilización de anti-H2, cuyo comienzo de acción más rápido podría hacerlos fármacos más adecuados en el tratamiento sintomático^{1,10}.

El uso de IBP para la profilaxis de úlceras por estrés, a pesar de no ser una indicación aprobada, está ampliamente extendido en pacientes ingresados, y es una de las principales causas de sobreprescripción de IBP a nivel hospitalario (ver referencias de la tabla 3). Las recomendaciones para la profilaxis de úlceras de estrés se limitan a pacientes ingresados en UCI con alto riesgo de úlceras por coagulopatía, ventilación mecánica durante más de 48 horas, antecedentes de hemorragia digestiva aguda durante el último año, traumatismo craneoencefálico grave, quemados con más del 35% de superficie, politraumatizados, lesiones de médula espinal, sepsis y estancias en UCI superiores a una semana¹¹.

Datos de consumo y adecuación

Desde que en 1988 se introdujera el omeprazol en la práctica clínica como el primer IBP, la utilización de este grupo de fármacos ha ido en aumento. Se ha convertido en el grupo terapéutico más prescrito en los últimos años y, a pesar del progresivo descenso en el valor del CTD (coste tratamiento/día), es el segundo que más costes supuso al SNS en 2010 (626,09 millones de euros)². El aumento en el consumo de IBP es un problema a nivel mundial, pero España encabeza los países de mayor consumo a un nivel tan exagerado que no podría ser justificado por ninguna característica poblacional ni de prevalencia³.

Numerosas causas han motivado el elevado consumo de IBP. Algunas de ellas son el aumento de prevalencia de patologías en las que están indicados, secundario a un envejecimiento de la población y a nuevos estilos de vida; pero fundamentalmente, se apunta como principales protagonistas a una elevada tasa de utilización inadecuada y a un uso como profiláctico de lesiones gastrointestinales por AINE en pacientes sin factores de riesgo³. La sobreprescripción y la mala adecuación son problemas derivados tanto de atención primaria como de hospitalaria. Se estima que el porcentaje de mala adecuación en la prescripción de IBP se sitúa por encima del 50% según diferentes estudios.

De hecho, algunos trabajos muestran una peor prescripción a nivel hospitalario, probablemente motivada

por el miedo a las úlceras de estrés en pacientes ingresados. Sin embargo, es frecuente que la prescripción se mantenga a su traslado a planta o incluso al alta, sin que se interrumpa en atención primaria, a pesar de que no exista una clara indicación.

nesio tras la retirada del IBP y tratamiento intravenoso con suplementos. No se conoce el mecanismo causal con exactitud, pero se postula un déficit en la absorción de magnesio por modificación de los canales de transporte activo TRPM6 secundario al cambio de pH

Tabla 3. Adecuación en la prescripción de IBP

Artículo	Ámbito	Prevalencia prescripción IBP	Adecuación		
			Global	Gastroprotección por AINE	
Burgos L et al. Rev Clin Esp. 2006;206:266-70.	Atención primaria		36,40%	79,50%	
			Antes del ingreso	En planta	Al alta
*Parente F et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1503-6.	Hospitalario	46,80%	41,30%	27,40%	43,60%
Martín-Echevarría E et al. Rev Esp Enferm Dig. 2008;100:76-81.	Hospitalario	50,12%	31,90%	26,93%	38,30%
Hermida A et al. Gac Sanit. 2007;21:412-5.	Hospitalario	64,80%		22,40%	
*Pham CQ et al. Ann Pharmacother. 2006;40:1261-6.	Hospitalario	71%		10%	

* Incluyen el uso de anti-H2 como antiulcerosos.

Seguridad

Aunque los IBP son generalmente bien tolerados y poseen un buen perfil de seguridad, no están exentos de efectos adversos (EA). Los EA más comunes observados en los ensayos clínicos suelen ser leves y son los siguientes: cefalea (1,3-2,9%), diarrea (1,5-4,1%), erupciones (0,4-1,1%) y náuseas (0,015-2,6%). En los últimos años numerosos artículos alertan de posibles EA graves, frecuentemente asociados a un uso prolongado de IBP y a la supresión ácida gástrica mantenida. Este hecho, junto con la elevada población tratada actualmente con estos fármacos, puede suponer un verdadero problema de salud.

Hipomagnesemia. A partir de 2006 comienzan a publicarse casos aislados de hipomagnesemia asociada al uso prolongado de IBP y desde entonces los casos comunicados han aumentado considerablemente. Una revisión reciente¹² describe como elementos comunes en todos los casos son los siguientes: pacientes con una larga exposición a IBP, que precisaron ingreso por hipomagnesemia grave con hipocalcemia severa secundaria (tetania, crisis convulsiva, taquicardia ventricular), y en los que se normalizaron los niveles de mag-

gástrico, y la influencia de mutaciones heterocigotas en dichos canales¹³.

A pesar de la baja incidencia de este EA, dada la gravedad de los casos, agencias reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicaron en 2011 alertas informativas para tener en cuenta esta posible asociación.

Infecciones. En los últimos años, estudios observacionales vinculan los IBP con un incremento de infecciones¹⁴, entre las que destacan la neumonía y la diarrea por *Clostridium difficile*. El ácido gástrico desempeña un papel fisiológico de barrera para evitar la colonización bacteriana; su disminución se ha asociado a una alteración en la flora bacteriana gastrointestinal y a la colonización del tracto digestivo que podría aumentar el riesgo de infecciones entéricas y posible afectación pulmonar por aspiración. Por otra parte, hay datos que sugieren que los fármacos antsecretorios gástricos tienen efectos moduladores en el sistema inmunitario, inhibiendo la capacidad de adherencia y la degranulación neutrofílica.

A pesar de que los estudios publicados detectan un aumento de riesgo para estas infecciones en relación

con el grado de supresión ácida, con mayor fuerza de asociación para la diarrea por *C. difficile*, la existencia de múltiples factores de confusión hace que la relación causal no esté claramente establecida. Por lo que probablemente más que una causa-efecto, podría tratarse de un factor de riesgo adicional para el que de momento no se han recomendado restricciones⁴.

Fracturas óseas. El uso crónico de IBP también puede aumentar el riesgo de fracturas óseas en mujeres postmenopáusicas, según los resultados de un estudio de cohortes publicado este mismo año¹⁵, en el que se registró un riesgo de fractura de cadera de 1,35 (IC 95% 1,13-1,62) entre las tratadas de forma continua con un IBP, en comparación con las no tratadas. Varios estudios epidemiológicos indican dicha asociación, principalmente cuando se utilizan durante periodos prolongados, en pacientes de edad avanzada o en aquellos con factores de riesgo conocidos¹⁶. Existe variabilidad entre los estudios publicados y algunos autores sugieren déficits metodológicos a falta de una adecuada estratificación del riesgo en base a otros factores de riesgo conocidos asociados a la osteoporosis.

A pesar de estas limitaciones, el informe de marzo de 2012 de la AEMPS¹⁷, en base a la revisión de los datos publicados por parte de las agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea, confirma la existencia de un incremento modesto del riesgo de fractura a incluir en las fichas técnicas de los IBP.

Déficit de vitamina B12 y hierro. El mecanismo etiológico por el que el aumento del pH gástrico interfiere en la absorción de nutrientes, como comentábamos en el caso del magnesio o del calcio, también estaría implicado en otros EA notificados, como el déficit de vitamina B12 y de hierro en ancianos¹⁸. En el caso de la vitamina B12, la hipoclorhidria mantenida impide la transformación del pepsinógeno en pepsina, enzima proteolítica que libera la vitamina B12 de los alimentos. Además, en pacientes ancianos, a este mecanismo se suma una atrofia gástrica que puede agravar los EA derivados de la malabsorción de micronutrientes. La incidencia de estos déficits así como su relevancia clínica es desconocida y, probablemente, infravalorada.

Otros efectos adversos. Los IBP también se han relacionado con otros EA menos frecuentes o anecdóticos, alguno de ellos grave. En la tabla 4 se muestran las reacciones publicadas en los últimos años. (Ver Tabla 4. Pág. 10)

Interacciones. En cuanto a posibles interacciones, merece especial atención la interacción entre algunos IBP (omeprazol y esomeprazol) y clopidogrel, la cual

supuso una alerta informativa de las agencias reguladoras de medicamentos en 2009 que desaconsejaba su uso conjunto. La teoría es que ambos se metabolizan por el citocromo CYP2C19 y la competición por estas enzimas puede reducir la metabolización de clopidogrel, paso necesario para su activación, con lo que se reduciría su efecto antiagregante⁴.

Esta plausibilidad biológica no impide que los estudios realizados arrojen datos controvertidos acerca de la relevancia clínica de esta interacción. En todo caso, no hay que olvidar que la gastroprotección no está indicada en caso de antiagregación en monoterapia per se, sino únicamente cuando se precise doble antiagregación.

Esta interacción de los IBP se puede hacer extensiva a otras moléculas que también se metabolizan a través de los citocromos CYP2C19 y CYP3A4, lo que puede prolongar la eliminación de fármacos con metabolismo hepático como fenitoína, diazepam, acenocumarol y benzodiazepinas, y aumentar su toxicidad.

Hipersecreción ácida de rebote. Por último, cabe destacar que la hipergastrinemia que produce la inhibición ácida gástrica mantenida durante el tratamiento prolongado con IBP tiene efectos tróficos sobre la mucosa gástrica, causando una hiperplasia de células enterocromafines y un incremento en su capacidad funcional. Como consecuencia, al interrumpir el tratamiento con IBP se produce una hipersecreción ácida de rebote que persiste al menos durante 2 meses después de finalizar el tratamiento¹⁹. Este efecto secundario apoyaría la hipótesis de una "dependencia" secundaria a los IBP como una causa más en el continuo aumento de su uso y la dificultad para retirarlos en la práctica clínica.

Conclusión

Los IBP utilizados para indicaciones correctas y a las dosis adecuadas son fármacos seguros pero no exentos de riesgos. Su amplio uso, dentro y fuera de las indicaciones aprobadas, durante periodos prolongados, los convierten en candidatos idóneos para la aparición progresiva de efectos adversos a largo plazo y en ocasiones graves.

A la hora de plantear cualquier acto terapéutico se debe ponderar la relación entre el beneficio potencial, según la evidencia existente, y el riesgo que puede asociarse al mismo. Se debe tener en cuenta que una prescripción inadecuada lleva consigo un aumento de riesgo y coste que no es necesario asumir; así, en una prescripción no indicada el beneficio es cero y el riesgo es infinito.

Tabla 4. Otras reacciones adversas publicadas relacionadas con los IBP

Sistema	Reacción adversa	Referencias
Piel y anejos cutáneos	Candidiasis orofaríngea	Pérez Prim FJ et al. Tratamiento continuado con omeprazol y aparición de candidiasis orofaríngea. Aten Primaria. 2002;30:663-4.
	Alopecia	Borum M et al. Diffuse alopecia associated with omeprazole. Am J Gastroenterol 1997;92:1576.
	Necrosis epidérmica tóxica	Casacci M et al. Toxic epidermal necrolysis due to omeprazole. Eur J Dermatol. 2006;16:699-700. Thakor AS et al. Toxic epidermal necrolysis and neutropaenia: complications of omeprazole. Australas J Dermatol. 2009;50:207-10. Concepción Martín I et al. Toxic epidermal necrolysis with fatal ending due to the concurrent use of carbamazepine, cilostazol and omeprazole: a case report. Farm Hosp. 2011;35:217-8.
Sistema nervioso central	Alucinaciones	Heckmann JG et al. Omeprazole-induced delirium. J Neurol. 2000;247:56-7. Castro Martín E et al. Home-care warning: Christmas Eve in September? Omeprazole and the appearance of auditory hallucinations. Aten Primaria. 2004;31:33:523. López Serrano B et al. Alucinaciones visuales secundarias a tratamiento con omeprazol. A propósito de un caso. SEMERGEN. 2009;35:475-7.
Respiratorio	Tos crónica	Howaizi M et al. Omeprazole-induced intractable cough. Ann Pharmacother. 2003;37:1607-9. Reiche I et al. Omeprazole-induced cough in a patient with gastroesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22:880-2.
Digestivo	Hepatitis aguda colestásica	Sánchez Garrido A. Hepatitis aguda colestásica por omeprazol. Gastroenterol Hepatol. 2007;30:54
Endocrino	Ginecomastia	Bel Reverter M et al. Ginecomastia bilateral y tratamiento con omeprazol. SEMERGEN. 2006;32:423.
Musculoesquelético	Artralgias	Beutler M et al. Arthralgias and omeprazole. BMJ. 1994;309:1620.
	Mialgias	Grattagliano I et al. Omeprazole-induced central fever with severe myalgia. Ann Pharmacother. 2005;39:757-60.
Genitourinario	Nefritis intersticial aguda	Borrueal Aguilar MJ et al. Nefritis intersticial aguda por omeprazol. A propósito de un caso. SEMERGEN. 2007;33:318-9. Vera Rivera M et al. Nefritis intersticial por omeprazol: una causa reversible de insuficiencia renal aguda. Med Clin (Barc). 2002;118:39. García García M et al. Nefritis intersticial asociada a omeprazol. Descripción de un caso. Farm Hosp. 2005;29:147-8.
	Disfunción eréctil	Grau Amorós J. Disfunción eréctil e inhibidores de la bomba de protones. Med Clin (Barc). 2000;114:478.
Inmunológico	Reacciones anafilácticas	Muela Molinero A et al. Shock anafiláctico inmediato tras la administración de omeprazol por vía intravenosa. Rev Clin Esp. 2003;203:216-7. Rojas Pérez-Ezquerro P et al. Anaphylaxis to omeprazole. Cross-reactivity with the other proton pump inhibitors. Allergol Immunopathol (Madr). 2011;39:54. Lobera T et al. Nine cases of omeprazole allergy. Crossreactivity between proton pump inhibitors. J Invest Allergol Clin Immunol. 2009;19:57-60.

Bibliografía

1. Recomendaciones para la prescripción de los inhibidores de la bomba de protones en el medio ambulatorio. Servei de Salut de les Illes Balears. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/PDF/documento%20recomendaciones%20empleo%20IBP.pdf> [Consulta: junio 2012]
2. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. *Inf Ter Sis Nac Salud.* 2011;35:124-8.
3. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sis Nac Salud.* 2009;33:49-54.
4. Madanick R. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: Much ado about nothing? *Cleve Clin J Med.* Jan 2011;78:39-49.
5. De Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clin Esp* 2006;206:266-70.
6. Guía de práctica clínica: Empleo de inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos; 2012. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcoc_completa.pdf [Consulta: junio 2012].
7. Guía de Buena Práctica Clínica en protección gastrointestinal ante la ingesta de fármacos. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. Disponible en: https://www.cgcom.es/sites/default/files/GBPC_Proteccion_gastrointestinal.pdf [Consulta: mayo 2012].
8. Orbañanos Peiró L. Hemorragias digestivas asociadas al consumo de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Un estudio de casos y controles. Tesis doctoral 2006. Disponible en: <http://tesis.com.es/documentos/hemorragias-digestivas-asociadas-consumo-farmacos-inhibidores-selectivos-recaptacion-serotonina/> [Consulta: mayo 2012].
9. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: Newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27:411-20.
10. Managing dyspepsia in adults in primary care. National Institute for Clinical Evidence. Clinical guidelines CG17. August 2004. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG017> [Consulta: junio 2012]
11. Weinhouse GL. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *UpToDate* 2012.
12. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *J. Current Opinion in Gastroenterology.* 2011;27:180-5.
13. Fernández FJ, Sesma P, Caínzos-Romero T, Ferreira L. Hipomagnesemia asociada a tratamiento con omeprazol y test genético negativo para mutación en TRPM6. *Med Clin (Barc).* 2011;137:188-9.
14. Palencia-Herrejón E, Sánchez Artola B, Escobar Rodríguez I, Gómez-Lus Centelles ML. Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infección. *Rev Esp Quimioter* 2011;24:4-12.
15. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo Jr CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e372.
16. Calabozo Freile B, Miranda Hidalgo R, García Ortiz A. Inhibidores de la bomba de protones. ¿Cómo se utilizan? *Boletín de Información Terapéutica Sacylite.* 2010;2. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/farmacia/uso-racional-medicamento/publicaciones-urm/sacylite> [Consulta: mayo 2012]
17. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fractura. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. AEMPS abril 2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/marzo/docs/informe-mensual_marzo-2012.pdf. [Consulta: junio 2012].
18. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:448-57.
19. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7.

Notas de seguridad

Calcitonina: uso restringido a tratamientos de corta duración

La calcitonina es una hormona que inhibe la resorción ósea. Se encuentra comercializada en España en medicamentos para uso por vía parenteral y en medicamentos para administración mediante pulverización intranasal. Los preparados parenterales están indicados en la prevención de la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, en enfermedad de Paget y en hipercalcemia maligna. Los preparados para administración intranasal están indicados en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha realizado una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen calcitonina. El análisis ha mostrado que, aunque el número de casos de tumores identificados fue bajo, existe un ligero incremento del riesgo de tumores en pacientes que recibieron durante un tiempo prolongado calcitonina, sin que se haya asociado a un determinado tipo de tumor. El riesgo absoluto en comparación con los pacientes que recibieron placebo osciló entre el 0,7% y el 2,4% en los ensayos clínicos realizados a largo plazo con la calcitonina intranasal.

Teniendo en cuenta la eficacia limitada de la calcitonina en comparación con otros tratamientos disponibles para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en la osteoporosis postmenopáusica, el CHMP ha concluido que los beneficios del uso de calcitonina en esta indicación no superan los riesgos. Por tanto, ha recomendado que la solución para pulverización intranasal, únicamente indicada para el tratamiento de la osteoporosis, sea retirada del mercado.

Para el resto de las indicaciones autorizadas el balance beneficio-riesgo de calcitonina por vía parenteral permanece favorable, pero se recomienda que el tratamiento se limite al periodo de tiempo más corto posible.

La AEMPS recomienda:

- No iniciar nuevos tratamientos con calcitonina intranasal.
- Revisar el tratamiento de los pacientes que actualmente utilizan calcitonina intranasal y valorar el cambio a otras alternativas terapéuticas. No son necesarias otras acciones o pruebas complementarias que no se justifiquen clínicamente.
- El tratamiento con calcitonina inyectable para las indicaciones autorizadas debe limitarse al periodo

de tiempo más corto posible y usando la dosis mínima eficaz.

- Los pacientes que reciban tratamiento con calcitonina para la osteoporosis deberán acudir a su médico habitual para decidir la mejor alternativa de tratamiento.

La AEMPS informará sobre el momento en que sea efectiva la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen calcitonina intranasal.

Ambrisentan (Volibris®) ▲: contraindicación en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Ambrisentan (Volibris®) es un antagonista selectivo del receptor de endotelina A, autorizado en Europa desde abril de 2008. Está indicado para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio.

Dada su actividad antagonista de endotelina A, se iniciaron algunos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de ambrisentan en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática

Tras la evaluación de los datos disponibles el CHMP ha recomendado contraindicar el uso de ambrisentan en pacientes con FPI, incluyendo aquellos con HAP.

Trimetazidina (Idaptan®, trimetazidina EFG): restricción de indicaciones

Trimetazidina se encuentra autorizada en España para la angina de pecho, vértigo y tinnitus como tratamiento sintomático coadyuvante.

El CHMP inició una revisión del balance beneficio riesgo con motivo de los datos de seguridad relacionados con la aparición de síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina, tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha, así como la necesidad de revisar los datos de eficacia del medicamento en sus indicaciones autorizadas.

Las recomendaciones del CHMP se harán efectivas mediante la correspondiente decisión de la Comisión de la UE.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No iniciar nuevos tratamientos con trimetazidina para el tratamiento de cuadros de vértigo o tinnitus.
- En la angina de pecho se indica como tratamiento

coadyuvante de otras alternativas de primera línea cuando el paciente no se controla adecuadamente o en caso de intolerancia a las mismas.

- No utilizar trimetazidina en pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblores, síndrome de piernas inquietas y otras alteraciones del movimiento, así como en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Aunque no se considera urgente, se debe revisar el tratamiento de los pacientes que utilizan actualmente trimetazidina según lo expuesto anteriormente y, valorar el cambio a otras alternativas terapéuticas.
- Valorar la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal moderada.
- Suspender el tratamiento con trimetazidina en el caso de que el paciente presente alteraciones del movimiento. Si estos síntomas perduran después de cuatro meses, la situación clínica del paciente deberá ser valorada por un neurólogo.

Doripenem (Doribax®) ▲ : nuevas recomendaciones de uso en pacientes con neumonía nosocomial

Doripenem (Doribax®) es un antibiótico carbapenémico autorizado en España desde el año 2008. Está indicado para el tratamiento en adultos en neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica), infecciones intraabdominales complicadas e infecciones urinarias complicadas.

El CHMP, ha finalizado la revisión sobre su balance beneficio-riesgo en el tratamiento de la neumonía nosocomial concluyendo, que tanto la dosis como el tiempo de tratamiento actualmente recomendados de doripenem para el abordaje terapéutico de la neumonía nosocomial pueden no ser suficientes para obtener los beneficios esperados en los pacientes afectados por esta patología, por lo que establece nuevas recomendaciones de uso.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas recomendaciones de uso de doripenem:

- Duración del tratamiento: en la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) se establece como duración habitual de tratamiento 10 a 14 días. Para infecciones por patógenos Gram-negativos no fermentadores se considerarán periodos de tratamiento en el rango superior recomendado.
- Dosificación: la dosis actualmente recomendada de doripenem puede no ser suficiente para tratar a todos los pacientes con neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica). Se valorará administrar 1 g de doripenem cada 8 horas durante un tiempo de perfusión de 4 horas cuando exista:

- Un aumento del aclaramiento renal (particularmente cifras de aclaramiento de creatinina ≥ 150 ml/min) y/o
- Infección por patógenos Gram-negativos no fermentadores, como es el caso de *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp.
- Cuando se sospeche o confirme la existencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se valorará la posibilidad de utilizar además un antibiótico aminoglucósido.

Utilización de Emla® crema (lidocaína y prilocaína) sobre superficies extensas de piel: riesgo de metahemoglobinemia

Emla® es una crema anestésica compuesta por lidocaína y prilocaína que está indicada para la anestesia tópica de piel intacta, mucosa genital en adultos antes de intervenciones quirúrgicas superficiales o de anestesia por infiltración y en úlceras en extremidades inferiores.

Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia 11 casos de metahemoglobinemia en pacientes que se administraron Emla® sobre superficies extensas de piel. En 9 de estos casos se utilizó el medicamento antes de llevar a cabo una sesión de fotodepilación.

Dada la gravedad de los casos notificados y debido al uso frecuente en nuestro medio de anestésicos locales en fotodepilación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desea recordar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Emla® crema es un medicamento de prescripción, por lo que sólo deberá dispensarse con receta médica.
- La metahemoglobinemia es una reacción adversa descrita en la ficha técnica de Emla® crema.
- Los facultativos que la prescriban para su uso en superficies extensas de piel y, en concreto, para fotodepilación deberán evitar el uso concomitante de otros medicamentos que pueden incrementar los niveles de metahemoglobina como sulfonamidas (sulfasalazina, sulfametoxazol, sulfatiazida...), antimicrobianos (cloroquina, dapsona, primaquina), nitritos y nitratos (nitroglicerina, nitroprusiato), anestésicos locales (benzocaína, lidocaína, prilocaína) y otros como flutamida, fenobarbital, quinina, metoclopramida, riluzol, entre otros.
- En fotodepilación, Emla® crema se utiliza bajo vendaje oclusivo, éste aumenta la absorción sistémica del preparado, por lo que, en el caso de utilizarse en zonas extensas, puede existir un mayor riesgo de metahemoglobinemia.
- Asimismo, los profesionales sanitarios que la prescriban o dispensen para su uso sobre superficies extensas y, en concreto, para fotodepilación deberán instruir a los pacientes:

- Para que no utilicen una dosis superior a los 60 gramos de producto (2 tubos).
- Para que se la apliquen en un área máxima de 600cm², esto es un área de 30 x 20 cm, aproximadamente 1g / 10 cm² durante un mínimo de 1 hora y un máximo de 5 horas.
- Para que acudan al médico inmediatamente, si tras la administración del medicamento presentan síntomas o signos sugestivos de metahemoglobinemia como taquicardia, disnea, síntomas neurológicos (en casos graves convulsiones, coma), sensación de mareo con cefalea pulsátil, cianosis central y periférica

Ranelato de estroncio (Osseor[®], Protelos[®]): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. nuevas contraindicaciones de uso

Ranelato de estroncio (Osseor[®], Protelos[®]), está autorizado en la Unión Europea desde el año 2004 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera.

Con motivo de la publicación en Francia de un estudio en el que identificaron 199 reacciones adversas graves¹, el CHMP, ha revisado el balance beneficio- riesgo de ranelato de estroncio. Aproximadamente la mitad de los casos descritos en este estudio correspondía a tromboembolismo venoso (TEV) y una cuarta parte a reacciones dermatológicas.

Después de la revisión de la información disponible sobre estos aspectos de seguridad se concluye que el riesgo de aparición de TEV es mayor en pacientes con TEV previo, pacientes inmovilizados y pacientes de edad avanzada tratados con ranelato de estroncio. Respecto a las reacciones dermatológicas graves, dado que su pronóstico mejora con un diagnóstico precoz, se considera de gran importancia se vigile la aparición de signos y síntomas relacionados con estas condiciones clínicas.

Teniendo en cuenta estas conclusiones, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Suspender y no iniciar nuevos tratamientos con ranelato de estroncio en pacientes con TEV actual o previo.
- Suspenderse el tratamiento en pacientes que se encuentren inmovilizados de forma temporal o permanente.
- Valorar la necesidad de continuar el tratamiento con ranelato de estroncio en pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV.
- Informar a las pacientes sobre la posible aparición de reacciones dermatológicas graves y de sus signos y síntomas con objeto de facilitar su detección precoz en donde en caso de aparición de síntomas

de reacción hipersensibilidad grave, el tratamiento deberá suspenderse inmediatamente y no reiniciarse en ningún momento.

Brivudina (Brinix[®], Nervinex[®] y Nervol[®]): Interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas

La brivudina es un análogo nucleósido de timidina que actúa inhibiendo la replicación de los virus, herpes simple tipo 1 y varicela zóster, a través del bloqueo de la ADN polimerasa. Brivudina se encuentra indicada para el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes. Actualmente en España están autorizados desde el año 2002 tres medicamentos con este principio activo: Brinix[®], Nervinex[®] y Nervol[®].

Recientemente ha sido notificado al Centro Andaluz de Farmacovigilancia el fallecimiento de un paciente al que se le administró 5-fluorouracilo tres días después de que finalizase tratamiento con brivudina por un herpes zóster. Tras tener conocimiento del caso, se ha revisado la base de datos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), así como la base de datos análoga europea (Eudravigilance) y la bibliografía científica, habiéndose encontrado 29 notificaciones correspondientes a pacientes a los que se les administró brivudina a pesar de estar siendo tratados en ese momento con algún medicamento de la familia de las fluoropirimidinas. La mayoría de esos pacientes (23/29) fallecieron.

La interacción entre brivudina y 5-fluoropirimidinas es conocida y aparece ampliamente referenciada en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos con dicho principio activo. No obstante y teniendo en cuenta los datos expuestos anteriormente, AEMPS considera necesario recordar a los profesionales sanitarios la siguiente información relativa a las contraindicaciones y precauciones especiales de uso de brivudina:

- La administración de brivudina está contraindicada, entre otros, en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con 5 fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de medicamentos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina). Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas, es potencialmente mortal.
- Es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el comienzo del tratamiento con medicamentos 5-fluoropirimidínicos (incluyendo también sus preparaciones tópicas) tales como capecitabina, floxuridina y tegafur (o combinación de medicamentos que contengan estos principios activos) o flucitosina. Como precaución adicional, debe moni-

torizarse la actividad de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.

- En caso de administración accidental de 5 fluorouracilo o medicamentos relacionados a pacientes tratados con brivudina, ambos medicamentos deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad de fluoropirimidinas. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación. Los síntomas más comunes de toxicidad por fluoropirimidinas son náuseas, vómitos, diarrea y, en muchos casos, estomatitis, neutropenia y depresión de la médula ósea.

Paracetamol de administración intravenosa (IV): Casos de errores de dosificación

En España, Perfalgan® 10mg/ml solución para perfusión se encuentra autorizado desde enero de 2002 para el tratamiento a corto plazo en adultos y niños, del dolor moderado especialmente después de cirugía, y para el tratamiento a corto plazo de la fiebre, cuando la administración por vía intravenosa está justificada clínicamente por una necesidad urgente de tratar el dolor o la hipertermia, y/o cuando no son posibles otras vías de administración. Además de Perfalgan®, en España se encuentran disponibles otras soluciones de paracetamol 10mg/ml para perfusión IV.

A nivel mundial se han notificado casos de sobredosis accidental en pacientes pediátricos con Perfalgan®

10mg/ml solución para perfusión. Todos estos casos se produjeron por confusión, tras administrar en mililitros, dosis que fueron prescritas en miligramos.

Este error condujo, en la gran mayoría de las ocasiones, a administrar dosis 10 veces superiores a las prescritas provocando reacciones adversas de distinta consideración y, en algún caso, la muerte del paciente.

Con respecto a la población adulta, también se han notificado casos de sobredosificación entre los que se encuentran 2 con desenlace mortal (ninguno de ellos en España) que tuvieron lugar en adultos de bajo peso (≤ 50 kg).

En consecuencia, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- De forma adicional a la prescripción en miligramos, especificar en mililitros la dosis de paracetamol IV que se desea administrar.
- Siempre que las condiciones clínicas del paciente lo permitan, en los pacientes con ≤ 10 kg de peso no se perfundirá el medicamento directamente desde el vial o la bolsa. El volumen de paracetamol a administrar se diluirá hasta 1/10 en una solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5% y se administrará en perfusión continua durante al menos de 15 minutos.
- El intervalo mínimo entre cada administración de paracetamol IV debe ser de al menos 4 horas y no deben administrarse más de 4 dosis en 24 horas.
- Para los pacientes, tanto adultos como niños de ≤ 50 kg, los cálculos de dosificación se realizarán en función del peso.

El texto íntegro de las alertas de seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS está disponible en la página web: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm>

Reacciones adversas que deben ser notificadas:

Todas las reacciones a medicamentos nuevos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados por el triángulo amarillo (▲).

Para el resto de medicamentos: *Reacciones graves*, (que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan hospitalización o prolongación, ocasionen discapacidad o invalidez significativa, constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento) y las que se consideren importantes desde el punto de vista médico y *Reacciones no descritas* en la ficha técnica del medicamento.

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana Servicio de Ordenación, Control y Vigilancia de Productos Farmacéuticos

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

C/ Micer Mascó 31-33, 46010 Valencia

Teléfonos: 96.386.80.65 / 96.386.99.78 / 96.386.71.80

FAX: 963868013

Correo electrónico: farma_vig@gva.es

Notificación electrónica: <http://www.san.gva.es/val/prof/dgf/homedgf.html>

