



Boletín de

Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº85

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Resultados del programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos año 2013.

Seguridad de los medicamentos utilizados para la salud mental (II): reacciones adversas de los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento del trastorno bipolar (parte 1): sales de litio.

Resumen de notas de seguridad

- **Zolpidem: riesgo de somnolencia al día siguiente**
- **Domperidona y riesgo cardiaco**
- **Diacereína: restricciones de uso**
- **Ranelato de estroncio: restricciones de uso**

Edita: Generalitat. Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2014
ISSN: 1989-581X
Título abreviado: Bol. farmacovigil. Comunitat Valencia.
Diseño y Maquetación: Editorial MIC.
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:

Editor Jefe. Trillo Mata, José Luís. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Editor Jefe. Usó Talamantes, Ruth. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Coordinador. Gomar Fayos, Josefa. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Company Lladró, M^a Jesús. Centro Salud Torrent II
Comité editorial. D'Ocón Navaza, Pilar. Facultad de Farmacia Universidad de Valencia
Comité editorial. González Gregori, Rebeca. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Grau Rubio, M^a Antonia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Hernández Fernández de Rojas, M^a Dolores. Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Comité editorial. Horga de la Parte, José Fco. Hospital General Universitario Alicante
Comité editorial. López Briz, Eduardo. Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Comité editorial. Muelas Tirado, Julio. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Palop Larrea, Vicente. Hospital Universitario de La Ribera
Comité editorial. Rubio Gomis, Elena. Consorcio Hospital General Universitario Valencia
Comité editorial. San Martín Ciges, M^a Dolores. Servicio Farmacéutico Área de Salud-Dp. de Requena
Comité editorial. Sanahuja Santafé, M^a Amparo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera
Comité editorial. Sanz Roda, Ana. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Sellés Carpena, Noelia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Resultados del programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos año 2013

1. Notificaciones recibidas.

En el año 2013 se han recibido 1766 notificaciones de las cuales 1290 son casos individuales de sospechas de reacción adversa no comunicados previamente, 324 corresponden a seguimientos de casos iniciales ya notificados y 152 son notificaciones que se han anulado por diversos motivos, siendo las notificaciones duplicadas la primera causa de anulación.

1.1. Formato de notificación

La tabla 1 muestra el formato de las notificaciones recibidas. La notificación directa por profesional sanitario ha representado el 45.7 % del total de las entradas.

Tabla 1. Formato de notificación

	n	%
Profesional sanitario	807	45,7
Centros públicos	735	91,1
Atención primaria	379	51,6
Atención hospitalaria	356	48,4
Centros privados	72	8,9
Industria Farmacéutica	946	53,6
Ciudadano	13	0,7
Total	1766	100,0

1.2. Vías de notificación

Las vías de notificación se detallan en la tabla 2. En 2013 la notificación telemática ha supuesto el 89,8% de la notificación espontánea (TA), de manera que la notificación de la tarjeta amarilla en formato papel, remitida a través del correo ordinario ha sido la vía menos utilizada por los profesionales sanitarios (figura 1).

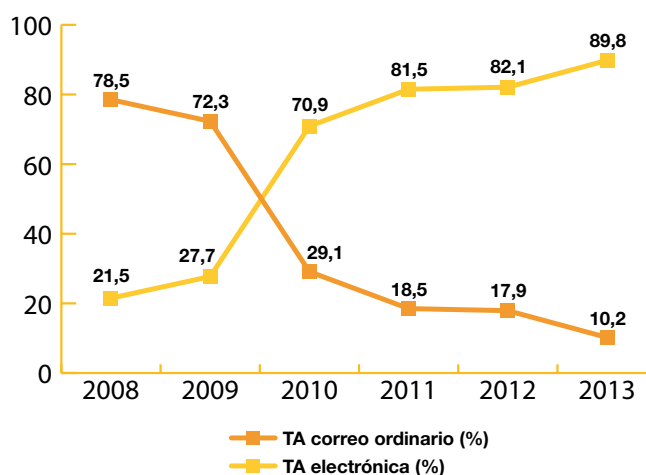
Desde agosto de 2009 los profesionales sanitarios pueden notificar las sospechas de reacciones adversas a

través del Sistema de Información Ambulatoria (SIA). En ese año, la notificación por SIA representó el 2.6%, en el año 2011 la notificación por SIA fue del 28,1% y en 2012 el 25,8%. La notificación por SIA ha aumentado desde su inicio pero en los últimos años se mantiene constante.

Tabla 2. Vías de notificación de Tarjeta amarilla.

	n	%
TA		
correo ordinario	82	10,2
Sistema de Información Vacunal (SIV)	227	28,1
Sistema de Información Ambulatoria (SIA)	188	23,3
WEB (http://www.san.gva.es/)	263	32,6
Orion	47	5,8
Total	807	100%

Figura 1. Evolución de la vía de notificación telemática (2008-2013)



1.3. Origen de las notificaciones

1.3.1 Notificaciones recibidas desde los Centros de Atención Primaria

Desde los centros de atención primaria se han remitido un total de 379 notificaciones. La tabla 3 muestra la distribución de las notificaciones realizadas por departamentos de salud.

Tabla 3. Notificación espontánea de Atención Primaria según Departamento.

DEPARTAMENTO	Nº TA 2012	Nº TA 2013	Dif.
Departamento de Vinaròs	10	15	+5
Departamento de Castelló	24	14	-10
Departamento de la Plana	8	9	+1

DEPARTAMENTO	Nº TA 2012	Nº TA 2013	Dif.
Departamento de Sagunto	37	48	+11
Departamento de València-Clínic-Malvarrosa	13	19	+6
Departamento de València-Arnau de Vilanova-Lliria	74	15	-59
Departamento de València-La Fe	12	19	+7
Departamento de Requena	19	10	-9
Departamento de Manises	16	21	+5
Departamento de València-Hospital General	22	27	+5
Departamento de València Doctor Peset	26	39	+13
Departamento de la Ribera	12	16	+4
Departamento de Gandia	6	5	-1
Departamento de Dénia	14	18	+4
Departamento de Xàtiva-Ontinyent	10	7	-3
Departamento d'Alcoi	2	4	+2
Departamento de la Marina Baixa	15	10	-5
Departamento de Sant Joan d'Alacant	12	17	+5
Departamento de Elda	16	19	+3
Departamento de Alacant-Hospital General	14	16	+2
Departamento de Elx-Hospital General	11	11	0
Departamento de Elx-Crevillent	2	1	-1
Departamento d'Orihuela	18	11	-7
Departamento de Torreveja	6	8	+2
Total	399	379	-20

1.3.2. Notificaciones recibidas desde los Hospitales

Desde los centros hospitalarios públicos se han recibido 356 notificaciones según se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Notificaciones remitidas desde Centros Hospitalarios Públicos.

CENTROS HOSPITALARIOS	Nº TA 2012	Nº TA 2013	Dif.
Hospital Comarcal de Vinaròs	1	1	0
Hospital Cons. Provincial de Castellón	2	4	+2
Hospital General de Castellón	0	4	+4
Hospital La Magdalena	0	0	0
Hospital La Plana	2	6	+4
Hospital Sagunto	7	2	-5
Hospital Clínico Universitario de Valencia	1	5	+4
Hospital La Malvarrosa	1	0	-1
Hospital Arnau de Vilanova	10	1	-9
Hospital Doctor Moliner	1	4	+3
Hospital psiquiátrico de Bétera	0	0	0

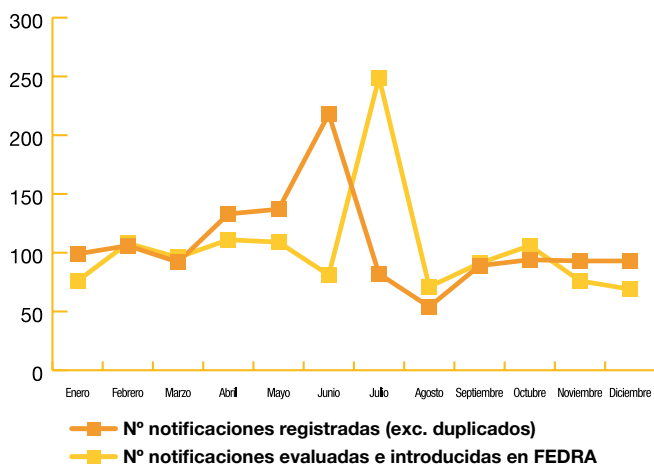
CENTROS HOSPITALARIOS	Nº TA 2012	Nº TA 2013	Dif.
Hospital Universitari y politècnic La Fe	48	69	+21
Hospital La Fe Campanar	0	0	0
Hospital Requena	0	3	+3
Hospital Consorcio General Universitario	12	3	-9
Hospital Pare Jofré de Valencia	0	0	0
Hospital Doctor Peset	7	20	+13
Hospital La Ribera de Alzira	9	10	+1
Hospital Francesc de Borja de Gandia	2	0	-2
Hospital La Pedrera	0	0	0
Hospital Marina Alta de Dénia	15	12	-3
Hospital General d'Ontinyent	0	0	0
Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva	7	6	-1
Hospital Virgen de los Lirios de Alcoi	13	9	-4
Hospital Marina Baixa de La Vila Joiosa	10	5	-5
Hospital Clínico San Juan de Alicante	6	4	-2
Hospital General de Elda	10	10	0
Hospital General de Alicante	60	122	+62
Hospital San Vicent del Raspeig	0	5	+5
Hospital General Universitario de Elche	73	36	-37
Hospital Vinalopó	7	2	-5
Hospital Vega Baja de Orihuela	6	3	-3
Hospital Torreveja	2	4	+2
Hospital L'Horta de Manises	3	6	+3
Hospital Antiguo Hospital Militar	0	0	0
Total	315	356	41

2. Notificaciones evaluadas e introducidas en FEDRA

La Figura 2 muestra la evolución mensual de los casos recibidos nuevos y cargados en la base de datos FEDRA

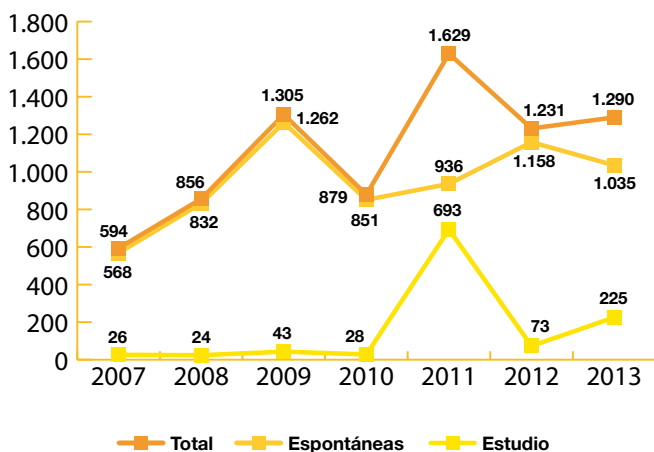
En total se han evaluado y cargado en FEDRA 1290 casos individuales de sospecha de reacción adversa a medicamento, no comunicadas previamente (casos nuevos) procedentes de 1442 notificaciones.

Figura 2. Evolución mensual de las notificaciones.



La evolución anual de las notificaciones recibidas según el tipo de notificación se desglosa en la Figura 3. En 2013 la notificación espontánea ha supuesto el 80.2% con 1035 notificaciones mientras que la notificación derivada de estudios supone el 19.8%

Figura 3. Evolución anual de notificaciones recibidas según tipo.



2.1. Notificación espontánea.

Las notificaciones se reciben de a) los profesionales sanitarios, b) a través de la industria y desde el 15 de enero directamente c) de los ciudadanos Se han recibido 1035 casos individuales correspondientes al envío de 1053 notificaciones (tabla 5).

Tabla 5. Formato de notificación

	n	%
Profesional sanitario	711	67.5
Industria Farmacéutica	329	31.2
Ciudadano	13	1.3
TOTAL	1053	100

2.1.1. Notificaciones procedentes de profesionales sanitarios

2.1.1.1. Origen

Se han evaluado 711 casos individuales procedentes de profesionales sanitarios cuyo origen se describe en la tabla (tabla 6).

Tabla 6. Procedencia de la Tarjeta Amarilla.

	n	%
Extrahospitalaria	401	55,4
Intrahospitalaria	310	42,8
Total	711	100,00

El origen extrahospitalario incluye las notificaciones realizadas por profesionales sanitarios desde los centros de atención primaria y oficinas de farmacia. También se incluyen aquellas recibidas desde los centros socio-sanitarios y consultas privadas (tabla 7)

Tabla 7. Tarjeta amarilla procedencia extrahospitalaria.

	n	%
Atención Primaria	369	92,0
Oficinas de Farmacia	28	7,0
Otros	4	1
Total	401	100,00

2.1.1.2. Notificadores

En el año 2013 han colaborado en el programa de notificación espontánea 368 profesionales sanitarios, de los cuales, 181 han participado por primera vez.

La tabla 8 muestra la profesión de los notificadores y el número de tarjetas enviadas por los mismos. La Figura 4 muestra la distribución de los notificadores según la frecuencia de notificación.

Tabla 8. Profesión de los notificadores.

	Nº de notificadores	Nº de notificaciones	Nº not/notif
Médicos	222	446	2
Farmacéuticos	37	112	3
Otros profesionales sanitarios	109	153	1.4
Total notificaciones	368	711	-

Figura 4. Frecuencia de notificación profesionales sanitarios.

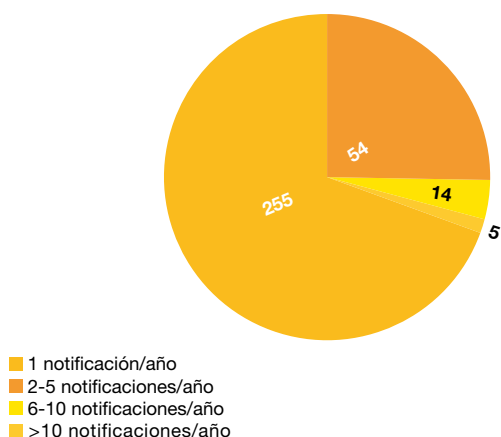
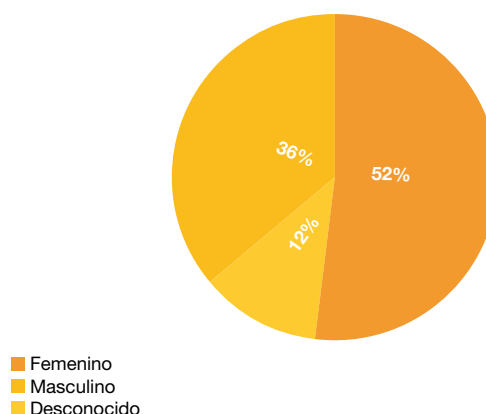


Figura 5. Distribución (%) por sexo de las notificaciones espontáneas recibidas:



2.1.2. Notificaciones procedentes de ciudadanos

Durante el año 2013 se han recibido 13 notificaciones procedentes directamente de los ciudadanos.

2.1.3. Notificaciones procedentes de industria.

Se han recibido 329 notificaciones (373 en 2012) procedentes de la industria farmacéutica y 324 comunicaciones (241 en 2012) de información adicional (seguimientos) de las mismas. El 38.3% (126) de estas notificaciones procedían de hospitales, el 2.4% (8) del medio extrahospitalario y el 59.3% (195) de origen desconocido.

2.2. Notificación procedente de estudios.

Se han recibido 255 notificaciones de sospechas de reacciones adversas (73 en 2012) procedentes de estudios. 37 (14,5%) notificaciones procedían de profesionales sanitarios de centros hospitalarios y 54 (85,5%) procedentes de los laboratorios farmacéuticos.

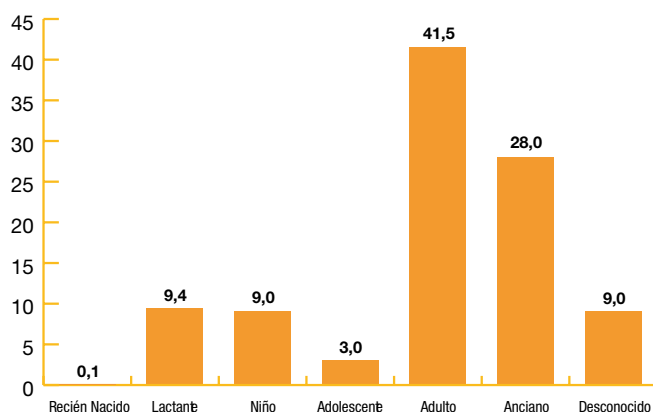
3. Datos de las notificaciones

Pacientes

De los pacientes afectados por las reacciones adversas comunicadas, el 52% fueron del sexo femenino y el 36% del sexo masculino. En un 12 % el sexo fue desconocido (Figura 5).

En la figura 6 se presenta la distribución por grupos de edad. El grupo de adultos (18-65 años) es el que presenta con mayor frecuencia reacciones adversas seguido de los ancianos. (Adultos: 41.5%, ancianos 28%).

Figura 6: Distribución (%) por edad de las notificaciones espontáneas recibidas:



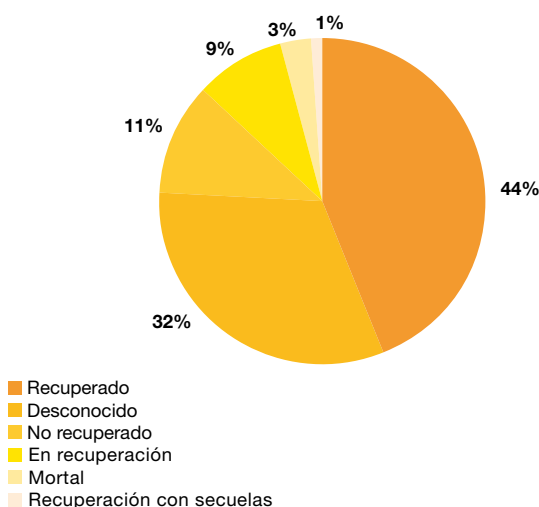
Gravedad

En la tabla 9 se presentan los datos globales de gravedad de las notificaciones recibidas. En el caso de las notificaciones recibidas a través de tarjeta amarilla el porcentaje de graves es de 25.1% (22.9% en 2012). Las notificaciones realizadas por la industria farmacéutica son todas graves. En global hay un aumento del 32.7% de notificaciones graves (177 más) respecto al año anterior.

Tabla 9. Gravedad de las notificaciones y comparación anual

Gravedad	Nº notificaciones 2012	%	Nº notificaciones 2013	%
Graves	542	46.8	719	55.7
No graves	616	53.2	571	44.3
Total	1.158	100	1.290	100

Figura 7. Desenlace global de las notificaciones:



Principios activos sospechosos

Se han recibido reacciones adversas a un total de 1574 medicamentos sospechosos. En la tabla 10 se clasifican los principios activos notificados en función de su nivel anatómico del sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Los medicamentos más frecuentemente implicados en las sospechas de RAMs han sido los antiinfecciosos de uso sistémico (J) (37,5%), los agentes antineoplásicos y moduladores (grupo L) (21,8%), los medicamentos para el sistema nervioso (grupo N) (18,2%), sistema cardiovascular (grupo C) (5,3%).

El grupo de medicamento más frecuentemente implicado en las reacciones adversas notificadas corresponde al grupo de las vacunas (J07) con 400 principios activos notificados, seguido de los agentes antineoplásicos (L01) con 180, los analgésicos (N02) con 147, los agentes antivirales para uso sistémico (J05) con 112, los agentes inmunosupresores (L04) con 100 y los antibacterianos para uso sistémico (J01) con 71 notificaciones.

Tabla 10. Clasificación de los principios activos notificados en función de su nivel anatómico del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).

Nivel anatómico	N	%
Sistema digestivo y metabolismo (A)	31	2,0
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	36	2,3
Sistema cardiovascular (C)	83	5,3
Medicamentos dermatológicos (D)	10	0,6
Aparato genitourinario y hormonas sexuales (G)	25	1,6
Preparados hormonales sistémicos, excl. Hormonas sexuales (H)	53	3,4
Antiinfecciosos en general para uso sistémico (J)	591	37,5
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (L)	343	21,8
Sistema musculoesquelético (M)	63	4,0
Sistema nervioso (N)	287	18,2

Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes (P)	1	0,1
Sistema respiratorio (R)	27	1,7
Órganos de los sentidos (S)	3	0,2
Varios (V)	21	1,3
Total	1.574	100

Reacciones adversas

En total se han notificado 2755 reacciones adversas. La clasificación de las mismas según los órganos y sistemas afectados se muestra en la tabla 11. Los trastornos generales y en el lugar de aplicación son los que con mayor frecuencia aparecen relacionados con las reacciones adversas a vacunas principalmente, seguidos de trastornos de la piel y tejido subcutáneo.

Tabla 11. Reacciones adversas notificadas según la clasificación medDRA Órgano-Sistema afectado (SOC)

Órgano/Sistema	2013	%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	574	20,83
Trastornos del sistema nervioso	294	10,67
Trastornos gastrointestinales	280	10,16
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	268	9,73
Infecciones e infestaciones	254	9,22
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	150	5,44
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	137	4,97
Trastornos psiquiátricos	135	4,90
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	108	3,92
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	99	3,59
Trastornos vasculares	73	2,65
Exploraciones complementarias	53	1,92
Trastornos cardíacos	49	1,78
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	43	1,56
Trastornos del sistema inmunológico	41	1,49
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	39	1,42
Trastornos oculares	37	1,34
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	29	1,05
Trastornos renales y urinarios	28	1,02
Procedimientos médicos y quirúrgicos	22	0,80
Trastornos hepatobiliares	21	0,76
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	8	0,29
Trastornos endocrinos	5	0,18
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	4	0,15
Trastornos del oído y del laberinto	3	0,11
Circunstancias sociales	1	0,04
Total	2.755	100

Seguridad de los medicamentos utilizados para la salud mental (II): reacciones adversas de los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento del trastorno bipolar (parte 1): sales de litio.

*Sonia Vidal Rubio¹, Irene Agulló García², José Enrique Romeu Climent³, Vicente Palop Larrea⁴.

¹ Unidad Funcional del Trastorno Bipolar. Unidad de Salud Mental Alzira. Departamento de la Ribera. Valencia

² Médica Interno Residente de Psiquiatría Departamento de la Ribera. Valencia

³ Coordinador de Psiquiatría y Salud Mental. Departamento de la Ribera. Valencia

⁴ Subdirector Médico Asistencial. Departamento de la Ribera. Valencia

*e-mail para correspondencia: svidal@hospital-ribera.com

Recibido el 03/04/2014 y aceptado el 14/05/2014

Los autores declaran la no existencia de conflictos de interés

Introducción.

El abordaje farmacológico del Trastorno Bipolar (TB) contempla fundamentalmente dos objetivos, por una parte la resolución del episodio agudo, sea depresivo o maníaco, y por otra la prevención de recaídas con un tratamiento de mantenimiento. Según esta función se habla de antidepresivos, antimaníacos y estabilizadores del estado de ánimo (EEA) o eutimizantes. Los EEA son pues los fármacos utilizados para prevenir las recurrencias, es decir mantener el máximo tiempo un estado de eutimia. Los EEA también pueden ser útiles en los episodios agudos, sobre todo los maníacos. Los fármacos utilizados en el TB son heterogéneos y su utilización es compleja por lo que es importante seguir las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (GPC)¹⁻³. La elección del fármaco a utilizar en cada paciente es difícil y dependerá del tipo de polaridad que presente, de la respuesta previa y de otra serie de factores^{3, 4}.

Se incluyen como EEA a las sales de litio y ciertos anticonvulsivantes: ácido valproico, carbamacepi-

na, oxcarbacepina y lamotrigina⁵. Nuevas evidencias permiten incluir en este grupo a antipsicóticos de segunda generación (ASG) como la olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripripazol, para el tratamiento de mantenimiento del TB^{2, 6-8}. En este artículo se excluyen estos ASG, comentando solo las cinco primeras sustancias que por su heterogeneidad farmacológica y perfil de reacciones adversas (RA), se analizan individualmente. Debido a lo extenso del tema, se ha dividido el actual artículo en dos partes, mencionando en la primera parte el tratamiento con carbonato de litio y en la segunda parte el tratamiento con anti-convulsivantes. Excluimos los ASG pues se verán en otros artículos de esta serie.

1.- Carbonato de litio.

Es el EEA de primera elección para el tratamiento a largo plazo del TB en monoterapia (grado de evidencia A)², o en combinación con ácido valproico, para la prevención de un nuevo episodio de la enfermedad². Su manejo implica realizar determinación de niveles plasmáticos por su estrecho margen terapéutico y riesgo de toxicidad.

- **Aspectos farmacológicos.** Su mecanismo de acción es desconocido. Parece ser un estabilizador de la membrana neuronal que reduce la tendencia a la hiperexcitabilidad semejante, en este aspecto, al mecanismo de acción del ácido valproico⁹. Su acción antimaníaca aparece a los 5-7 días y su efecto terapéutico total entre los 10 y los 21 días. No se une a proteínas plasmáticas y se elimina de forma activa mayoritariamente por la orina (90%) y el resto por las heces y el sudor. Su semivida es de 20-24 horas con una función renal normal y hasta más de dos días en pacientes geriátricos o con insuficiencia renal².

- **Reacciones adversas frecuentes. Propuesta de actuación.** El 75% de los enfermos que toman carbonato de litio tienen alguna RA. Las RA más importantes para el manejo clínico y las acciones para minimizarlas^{5, 10} están descritas en la tabla 1.

RA gastrointestinales: suelen darse al comienzo del tratamiento y ser de carácter transitorio. La diarrea es la más frecuente (20%) junto a anorexia, náuseas y vómitos. La escalada de dosis progresiva, el fraccionamiento de dosis y la administración con las comidas las disminuyen. Son RA dosis dependiente y pueden ser síntoma de intoxicación. En algunos casos condicionan la retirada del tratamiento.

RA endocrinas: la concentración tiroidea de litio es 4 veces superior a la plasmática. Se presentan elevaciones de tirotrópina (TSH) asintomáticas en el 30% de pacientes, hipotiroidismo subclínico (15%), clínico (7%) y bocio

en el 5%. Las mujeres son más susceptibles a estas reacciones. El hipotiroidismo se presenta a los 6-18 meses de instaurado el tratamiento y al igual que el bocio son reversibles al interrumpirlo. Se tiene que realizar una evaluación individualizada antes de decidir si cambiar por otro eutimizante o tratar el hipotiroidismo con levotiroxina^{5,6}. Otra RA frecuente que aparece en el primer año es el aumento de peso de alrededor de 10 kg (25-75%), que obliga a establecer medidas higiénico-dietéticas y ejercicio para su prevención. Otras RA menos frecuentes son: alteraciones de la glucemia (hipo o hiperglucemia), hipercalcemia (menos del 5%), y casos de hiperparatiroidismo.

RA renales: se deben al antagonismo del litio sobre el receptor de la hormona antidiurética (ADH) en los túbulos contorneados distales renales, bloqueando la reabsorción de agua y creando diabetes insípida nefrogénica. En el 35% de pacientes aparece poliuria con poli-dipsia secundaria. El diagnóstico exige recoger orina de 24 h, comprobar una diuresis acuosa con osmolalidad en la orina de < 250 mosmol/l y el aclaramiento de creatinina; debe reponerse líquidos, reducir la litemia o cambiar pauta a monodosis, pero *nunca la restricción hídrica para frenar la poliuria por riesgo de intoxicación*. El suplemento oral de potasio a 10-20 mEq/día puede frenar la poliuria. Un ahorrador de potasio como la amilorida a dosis 5-10 mg/día, no modifica la litemia y controla la poliuria por lo que es el diurético de elección. El 10-20% de pacientes con más de 10 años de tratamiento presenta alteraciones morfológicas renales: fibrosis intersticial, atrofia tubular o esclerosis glomerular. En general, estos cambios no generan alteraciones analíticas en la función renal.

RA sobre el SNC: son frecuentes las alteraciones cognitivas (pérdida de espontaneidad, bradipsiquia, tiempo de reacción enlentecido), que en general son leves y pueden mejorar a lo largo del tiempo. En ocasiones produce astenia y disforia por lo que hay que hacer un diagnóstico diferencial con recaída depresiva o hipotiroidismo. La RA más típica y conocida es el temblor postural (35%), sobre todo en las primeras semanas (máxima intensidad a las 1-2 h), persistiendo en el 4% de los casos. Este temblor se observa con las manos extendidas e involucra a la motricidad fina. Para tratarlo hay que reducir la litemia o administrar propranolol a dosis de 40-120 mg/día, o lorazepam. Si el temblor es grosero e importante debe sospecharse intoxicación. Otros efectos neurológicos menos frecuentes e importantes son los síntomas extrapiramidales (temblor de reposo, amimia y bradicinesia).

RA cardiovasculares: se deben al desplazamiento del potasio intracelular que produce el ión litio y son similares a los producidos por la hipopotasemia en el electrocardiograma (ECG): aplanamiento o inversión benigna de la onda T (20-30%). Estos cambios son benignos y reversibles con la suspensión del tratamiento, que no suele ser necesaria. También puede observarse depresión del ST y presencia de la onda U. Efectos más graves aunque poco frecuentes ocurren al deprimir la actividad del nódulo sinusal y causar arritmias sinusales, bloqueos o síncope. De forma excepcional se ha reportado la alteración de la repolarización ventricular que obliga a suspender el tratamiento, y por ello son convenientes un ECG basal y repetirlo anualmente. La cardiotoxicidad es más prevalente en pacientes que siguen dieta hiposódica, en los que toman diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o presentan desequilibrios hidroelectrolíticos.

RA dermatológicas: pueden ser dosis dependientes. La más frecuente es el exantema cutáneo eritematoso maculopapular y pruriginoso (7%). También puede aparecer acné vulgar, para el que se necesita el tratamiento con isotretinoína ya que las tetraciclinas pueden elevar la litemia. El acné pustuloso obliga a la suspensión del litio. La psoriasis puede empezar o empeorar durante el tratamiento y es motivo de suspensión. El 10% de los pacientes presenta úlceras pretibiales y edema reversible en cara y extremidades. El litio se acumula en el cabello y suele provocar cambios en el 30% en la textura, ondulación, color y en el 6% produce alopecia. Puede provocar dermatitis seborreica y queratosis folicular. Se han descrito manifestaciones dérmicas de lupus con anticuerpos antinucleares.

RA oftalmológicas: disminución de la acomodación visual (más frecuente en jóvenes; 10%). Puede producir xeroftalmia y fotofobia. No suelen necesitar la retirada del litio.

RA hematológicas: Leucocitosis y trombocitosis de características benignas. No precisa medidas especiales.

- **Reacciones adversas graves poco frecuentes.** Síndrome nefrótico, acidosis tubular renal distal, glomerulonefritis e insuficiencia renal irreversible (más frecuente en pacientes con intoxicaciones agudas por litio previas). En intoxicaciones graves puede aparecer el síndrome de neurotoxicidad irreversible (ataxia, disartria y demencia).
- **Situaciones especiales**^{2, 4, 5,10}. De especial atención en:

Embarazo: el litio es teratogénico (clasificado en el grupo D de la FDA). Se ha exagerado la “teratogenicidad cardíaca” del litio (2,7%) por el sesgo que supuso el registro retrospectivo de 1949- 1980 de “los bebés del litio” (*International Register of Lithium Babies*) en el que se tendía a registrar los casos afectos y se perdían muchos casos de recién nacidos normales⁹. El riesgo actual es del 0,07 %⁹ y se establece entre la 3ª a la 9ª semana de embarazo, si se planifica puede retirarse en este período. Los efectos más llamativos son sobre el septum cardíaco o anomalía de Epstein Barr. Se recomienda un consejo terapéutico individualizado para cada paciente, programar el embarazo para épocas de estabilidad y dar el litio, en caso necesario, en el 2º y 3º trimestre (el riesgo de descompensación clínica postparto es alto). Ante un embarazo no planificado en una paciente que ya toma litio, si la inestabilidad evolutiva requiere mantener el tratamiento debe informarse plenamente de los riesgos/ beneficios, pues frecuentemente cuando la madre confirma el embarazo el feto ya ha sido expuesto. La ecografía de la 12ª semana puede detectar muy bien si existen anomalías. En la actualidad se pondera cuidadosamente, en un modelo de decisiones compartidas, si mantener el litio durante el embarazo por los riesgos-beneficios que supone su retirada. En caso de fetos expuestos las RA son: la “diabetes insípida nefrogénica fetal” que puede ser causa de polihidramnios. Excepcionalmente se produce “hipotiroidismo neonatal o bocio fetal” con riesgo de asfixia por compresión. Durante la segunda mitad del embarazo la litemia de la embarazada disminuye por aumento del aclaramiento, pero tras el parto ocurre lo contrario, por lo que hay que estar alerta ante posible toxicidad, retirar el litio el día del parto, y no reintroducir hasta que las litemias se hayan reducido.

Lactancia: se desaconseja la lactancia materna. El litio se elimina en leche materna con concentraciones del 40-50% respecto a la plasmática.

Otras situaciones especiales: no se ha establecido su seguridad en niños menores de 12 años. El litio puede disminuir la formación o reducir la densidad ósea en niños y agravar síntomas del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). En los adolescentes hay mucha posibilidad de acné yatrógeno. Los pacientes cardiopatas deben ser vigilados estrechamente y recordar que una dieta hiposódica puede dar lugar a litemias elevadas. Utilizar con precaución en pacientes cardiopatas, con epilepsia, enfermedad de Parkinson o síndrome de Addison. En pacientes geriátricos se debe hacer un incremento más lento de dosis y mantener litemias inferiores al estándar. Debe in-

terrompirse 24 horas antes de someter al paciente a cirugía mayor. Ante terapia electro-convulsiva debe suspenderse el litio 48 horas antes pues aumenta el riesgo de delirium y prolongación del bloqueo neuromuscular. Como en todos los estabilizadores anímicos, su retirada debe ser lenta y progresiva para evitar precipitar una descompensación afectiva^{2,4}.

- **Contraindicaciones.** Como contraindicación absoluta está la insuficiencia renal aguda o crónica grave. Son contraindicaciones relativas la leucemia, miastenia grave, insuficiencia cardíaca y el primer trimestre de embarazo.
- **Intoxicación por litio.** Las intoxicaciones involuntarias pueden desarrollarse ante ciertas circunstancias, por lo que es necesario educar e informar bien a los pacientes cuando inician el tratamiento. Hay que advertirles que los cambios del contenido corporal de agua y sal afectan a la excreción de litio y por tanto provocan una variación en sus concentraciones plasmáticas. Situaciones a evitar son la deshidratación (por golpes de calor, hiperhidrosis, diarreas, etc.), la hiponatremia (no aconsejar dietas asódicas), la enfermedad renal y las interacciones con otros fármacos. Los pacientes deben asegurarse de mantener la ingesta de líquidos, especialmente tras sudoración (ejercicio, ola de calor, o fiebre), si permanecen inmóviles por periodos de tiempo prolongados o, en el caso de los ancianos, que desarrollen infección respiratoria o neumonía. La intoxicación es una urgencia médica y puede ser mortal. La tríada sintomática que debe hacer sospechar intoxicación es temblor intenso, disartria y ataxia. Los efectos comienzan 1- 4 horas post-ingesta de forma paulatina:
 - a. *intoxicación leve* (1.5-2mEq/l) con ataxia, debilidad muscular, disartria, dolor abdominal, inquietud psicomotriz (o letargia), nistagmo vertical, temblor de actitud intenso. Requiere retirar el litio temporalmente, administración generosa de líquidos y sodio hasta que disminuyan las RA
 - b. *intoxicación moderada* (2-2.5mEq/l) con cambios en ECG, delirium, fasciculaciones musculares, hiperreflexia tendinosa, movimientos clónicos y coreoatetoides, síncope, vómitos persistentes. Requiere tratamiento sintomático y forzar la diuresis, y
 - c. *Intoxicación grave* (>2.5 mEq/l) con coma, convulsión generalizada, oliguria-insuficiencia renal aguda, muerte. Ante niveles superiores a 4 mEq/l se requiere hemodiálisis e ingreso en UCI. Con valores menores hay que valorar tratamiento sintomático de las complicaciones y forzar diuresis.
- **Interacciones.** Se relatan en tabla 2.

- **Procedimientos de vigilancia y monitorización.**
Se debe realizar una serie de controles analíticos y exámenes de salud para conocer los niveles plasmáticos y para el manejo seguro y prevención

de posibles RA. Antes de iniciar el tratamiento con litio hay que realizar una exploración física con medición de tensión arterial y peso, un ECG, bioquímica de sangre, con creatinina, urea

Tabla 1. Reacciones adversas más frecuentes del carbonato de litio.

Reacción adversa	Frecuencia	Mecanismo	Tratamiento
Diarrea, molestias gastrointestinales	20%	Presión osmótica del litio no absorbido intestinal	Esperar. Fraccionar dosis y escalonarlas. Retirar si son muy molestas
Polidipsia y poliuria	35 %	Diabetes insípida nefrogénica	Reducir niveles plasmáticos a la mitad. Posible añadir amilorida y suplementos de potasio
Disfunción cognoscitiva	35%	Anticolinérgico	Niveles plasmáticos menores de 0.8 mEq/l
Aumento de peso	25-75%	Retención de fluidos, aumento del apetito, hipotiroidismo	Dieta y ejercicio, diuréticos no tiazídicos
Temblores	15%	Anti-dopaminérgico	β-bloqueantes
Hipotiroidismo	30% sintomático 15% subclínico 7% clínico 5% bocio	Anticuerpos antireceptores tiroideos. Más frecuente en mujeres.	Según repercusión clínica y estabilidad conseguida decidir si suspensión del carbonato de litio o mantener y administración de tiroxina
RA cutáneas: acné, exantema, alopecia	6% a 30%	Dosis dependiente	Isotretinoína para acné vulgar. Retirar en acné pustuloso.

Tabla 2. Interacciones farmacológicas del carbonato de litio⁵.

Grupo farmacológico	Efecto	Consecuencias y recomendaciones
AINE Todos excepto sulindaco (no comercializado en España)	Incrementa litemia	Desaconsejados. Cambiar a paracetamol o AAS
Benzodiazepinas Alprazolam, clonazepam	Incrementa litemia	Neurotoxicidad Realizar litemias con mayor frecuencia
Antiarrítmicos Diltiazem, verapamilo Quinidina.	Riesgo de neurotoxicidad, cardiotoxicidad y muerte. Riesgo de bradicardia sinusal	ECG y vigilancia. Evitar en lo posible su administración conjunta
Antibióticos Tetraciclinas, metronidazol	Aumenta litemia; riesgo de nefrotoxicidad.	Monitorizar niveles séricos de litio
Antidepresivos IMAO y antidepresivos tricíclicos. ISRS	Riesgo de síndrome serotoninérgico. De ISRS más con fluoxetina	Vigilar Observar si presenta neurotoxicidad e hipertermia-convulsión al administrar conjuntamente
Antiepilépticos Fenitoína, valproato, carbamazepina	Neurotoxicidad. Más temblor con valproato	Vigilar. Puede aumentar riesgo de hipotiroidismo con carbamazepina.
Antihipertensivos β bloqueantes IECA: captopril, enalapril, lisinopril Metildopa ARA-II: candesartán, losartán, valsartán	Discreto aumento litemia Aumento litemia y riesgo nefrotoxicidad Riesgo de neurotoxicidad. Puede aumentar litemia	Recordar pues se administra para alivio del temblor producido por litio Monitorizar niveles y reducir dosis de litio. Evitar administración conjunta Toxicidad por litio
Antipsicóticos Haloperidol ASG Clorpromazina Clozapina	Riesgo de neurotoxicidad y SNM Menor con ASG Disminuye niveles clorpromazina y se aumenta aclaramiento renal de Li Riesgo de SNM y cetoacidosis diabética	Administración conjunta no contraindicada. Si aparecen efectos adversos suspender
Antivirales Aciclovir	Aumento intenso de litemia.	Vigilar litemias cada 2-3 días
Digitálicos	Riesgo de bradicardia-bloqueo sinusal y delirium.	
Diuréticos Tiazidas, del asa y ahorradores de potasio Acetazolamida, manitol y urea	Aumentan la litemia Aumentan eliminación de litio	Uso con mucha precaución (reducir dosis)
Electrolitos-Oligoelementos Bicarbonato sódico y sal Yodo	Aumentan excreción de litio. Elevado riesgo de hipotiroidismo	
Otros Alcohol Laxantes intestinales, xantinas (cafeína, teofilina)	Aumenta litemia y provoca deterioro psicomotor. Disminuyen la litemia.	Intoxicación etílica y por litio Aumento del temblor yatrogénico

AAS: ácido acetilsalicílico, AINE: antiinflamatorio no esteroideo, ARA-II: antagonista de receptores de la angiotensina, ASG: antipsicóticos de segunda generación; ECG: electrocardiograma; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, SNM: síndrome neuroléptico maligno

y aclaramiento de creatinina, función tiroidea (TSH, T3, T4), ionograma, glucemia basal, y hemograma. En toda mujer fértil es obligado el test de embarazo². La dosis óptima de litio debe ajustarse para cada paciente, consiguiendo unos niveles plasmáticos entre 0,5-1.5mEq/l. Como la posología suele ser de dos veces al día, la extracción se lleva a cabo 12 horas después de la última toma. Los niveles de litio sérico deberían medirse una semana después del inicio y una semana después de cada cambio de dosis, hasta que los niveles sean estables. Posteriormente, deben realizarse controles bimensuales durante los primeros 6 meses, espaciándose posteriormente a cada 3 o 6 meses².

Siempre es conveniente mantener las dosis más bajas efectivas. La Guía Fisterra¹¹ recomienda la siguiente monitorización: a) al inicio control de urea, creatinina, iones, TSH y T4, sedimento orina, test de embarazo, ECG y peso; b) de mantenimiento control de función renal y tiroidea cada 2 meses, los 6 primeros meses de tratamiento y cada 6 meses después. Litemias cada 3-6 meses y con cada cambio de dosis.

Bibliografía.

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. The British Psychological Society and Gaskell; London; 2006.
2. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH /AEN Núm. 2012.
3. Bravo MF, Lahera G, Lalucat LL, Fernández Liria A, en representación del grupo elaborador de la guía. "Guía de práctica clínica sobre el trastorno bipolar: tratamiento farmacológico y psicosocial". MedClin (Barc). 2013; 141(7):305.e1-305e10.
4. Vieta E, Murru A, Puejo MJ. Guía sobre el manejo del Trastorno Bipolar a Catalunya. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; Barcelona; 2010.
5. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica 2ª ed.; Editorial Médica Panamericana; Madrid; 2010.
6. Tamayo JM, Zarate CA, Jr., Vieta E, Vazquez G, Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2010; 13(6):813-32.
7. Tamayo J. Diferencias terapéuticas de los medicamentos para el tratamiento de los trastornos bipolares: siete años después. Actas Esp Psiquiatr 2011; 39 (5); 312-30.
8. Vieta E, Locklear J, Gunther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. J ClinPsychopharmacol. 2010; 30(5): 579-90
9. Akiskal HS, Tohen M. Bipolar psychopharmacotherapy: caring for the patient. 2ª ed. Wiley- Blackwell; 2011. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470975114.fmatter/pdf> . Fecha de consulta: 26 Marzo 2014.
10. Sadock BJ, Sadock VA. Sinopsis de Psiquiatría de Kaplan & Sadock. 9ª Ed. Waverly hispánica S.A; 2004.
11. Guía Fisterra para Trastorno bipolar. 2012. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/trastorno-bipolar/#-guia>. Fecha de consulta: 26 marzo 2014.

Notas de seguridad.

ZOLPIDEM (DALPARAN[®], STILNOX[®], ZOLPIDEM EFG[®]): RIESGO DE SOMNOLENCIA AL DÍA SIGUIENTE

Zolpidem es un agente hipnótico similar a las benzodiazepinas que actúa sobre los receptores GABA-omega del sistema nervioso central, autorizado en España desde 1990 para el tratamiento a corto plazo del insomnio. El tratamiento no debe exceder en general de las cuatro semanas incluyendo el periodo de retirada del medicamento.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la revisión de los datos de eficacia y seguridad de zolpidem. El motivo de esta revisión ha sido la notificación de numerosos casos de alteraciones en la capacidad de atención y concentración, incluyendo parasomnias (sonambulismo) y de efectos sobre la atención en la conducción de vehículos, incluyendo accidentes de tráfico, en la mañana siguiente de la toma del medicamento.

Aunque estos riesgos son conocidos para los medicamentos hipnóticos, y así se indica en la ficha técnica y prospecto de zolpidem, se ha considerado necesario valorar si se deben modificar las condiciones de uso de este medicamento con objeto de minimizar estos riesgos, y en particular su dosificación.

Las conclusiones y recomendaciones derivadas de esta revisión han sido las siguientes:

- **La dosis recomendada de zolpidem en adultos se mantiene en 10 mg/día**, no debiéndose exceder esta dosis. En algunos pacientes, la dosis de 5 mg puede resultar efectiva.
- **En pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia hepática la dosis recomendada es de 5 mg/día.**
- **Zolpidem debe administrarse en una única dosis en el momento en que el paciente vaya a dormir y no debe tomarse ninguna dosis adicional durante la noche.**
- **Dado que el efecto de zolpidem puede durar al menos 8 horas, se recomienda no conducir o realizar actividades que requieran atención y puedan ser peligrosas por una disminución del estado de alerta, hasta transcurrido este plazo de tiempo desde la toma del medicamento.**
- Zolpidem no se debe utilizar simultáneamente con otros medicamentos, alcohol u otras sustancias con efectos sobre el sistema nervioso central.

Tomando como base estas conclusiones, el PRAC ha recomendado actualizar las fichas técnicas y

prospectos de los medicamentos que contienen zolpidem con objeto de reforzar las recomendaciones respecto al riesgo de sonambulismo, conducción y realizar actividades peligrosas durante el tratamiento con estos medicamentos.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de Medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Respecto al uso de zolpidem y otros hipnóticos en España, los datos de que dispone la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) indican lo siguiente:

- Los datos procedentes de la utilización de hipnóticos en el Sistema Nacional de Salud (SNS) muestran un incremento en los últimos años, siendo zolpidem el segundo principio activo más utilizado, el cual ha duplicado su uso desde el año 2000 al 2012 (ver informe sobre ansiolíticos e hipnóticos de enero de 2014 en el Observatorio del uso de medicamentos en la página web de la AEMPS).
- Datos procedentes de la base de datos BIFAP (<http://www.bifap.org/>), indican que el uso global de benzodiazepinas en España es muy superior al de otros países europeos con bases de datos farmacoepidemiológicas comparables¹, fundamentalmente a expensas de las consideradas ansiolíticas. Además, se confirma el uso de zolpidem como el segundo hipnótico con mayor prevalencia de uso, siendo ésta superior en mujeres y en pacientes de edad avanzada.

Teniendo en cuenta las conclusiones de esta revisión y la información disponible sobre el uso de zolpidem en España, **la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **En cuanto al uso de medicamentos hipnóticos en general:**
 - **Utilizar los medicamentos para el insomnio en general, solamente cuando sea absolutamente imprescindible y durante el menor tiempo posible.**
 - **Evitar la prolongación del tratamiento con hipnóticos debido al riesgo de dependencia y su asociación con otros riesgos importantes. Se recomienda revisar de forma periódica la necesidad de mantener el tratamiento.**
- **Respecto al uso de zolpidem:**
 - **Seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas y la posología recomen-**

dada, informando al paciente del riesgo de sonambulismo y somnolencia a la mañana siguiente con el consiguiente riesgo si conduce o realiza actividades en las que una falta de atención puede entrañar peligro.

Referencias

1. Huerta C et col. Prevalence of Use of Benzodiazepines and Related Drugs in Seven European Databases: A Cross-National Descriptive Study from the PROTECT-EU Project. En: Abstracts of the 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, August 25–28, 2013, Montréal, Canada. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2013; 22, s1: p 472. (Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3512/abstract>).
2. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3512/abstract>.

DOMPERIDONA Y RIESGO CARDIACO: RESTRICCIONES EN LAS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN

La domperidona es un antagonista dopaminérgico actualmente autorizado para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos (tanto en adultos como en niños) así como para el tratamiento de la sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal alto y regurgitación del contenido gástrico (indicación reservada exclusivamente a población adulta). En España se encuentran comercializados los siguientes medicamentos con domperidona: Motilium®, Domperidona Gamir® y Domperidona Pensa®.

El PRAC acaba de finalizar la reevaluación del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen domperidona, motivada por las reacciones adversas a nivel cardiaco. Estas reacciones adversas (arritmias ventriculares debidas a la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma que pueden tener desenlace fatal), están descritas en la ficha técnica y motivaron hace unos años la retirada de las presentaciones de administración parenteral (ver también nota informativa de la AEMPS MUH (FV) 24/2011). No obstante, se han seguido notificando casos, por lo que se solicitó al PRAC que evaluase de nuevo la relación beneficio-riesgo de este medicamento para sus indicaciones autorizadas.

Como resultado de dicha evaluación, el PRAC ha concluido lo siguiente:

- El riesgo conocido de aparición de trastornos del ritmo cardiaco aumenta en pacientes mayores de 60 años, en aquellos a los que se les administran altas dosis del medicamento y en los que toman simultáneamente otros medicamentos susceptibles de prolongar el intervalo QT.
- Estas reacciones cardiacas graves pueden minimizarse si domperidona se administra a dosis

bajas, se limita la duración de los tratamientos y se evita su utilización en pacientes de alto riesgo para el desarrollo de patologías cardiacas y en aquellos que tomen al mismo tiempo medicamentos susceptibles de prolongar el intervalo QT o que sean inhibidores potentes del CYP3A4.

- Las formulaciones para administración por vía rectal no permiten ajustar las dosis de domperidona en función del peso corporal del paciente, por lo que existe el riesgo de exponer a la población pediátrica a dosis superiores a las recomendadas.
- Los datos disponibles avalan una relación beneficio-riesgo favorable únicamente para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos, y siempre que se respeten las condiciones de uso anteriormente indicadas.
- Los datos de eficacia de domperidona en población pediátrica, así como los referentes a la farmacocinética de la administración rectal son limitados, por lo que se exigirán estudios adicionales sobre estos aspectos.

Por ello, el PRAC ha recomendado restringir las indicaciones autorizadas para domperidona, reducir la dosis y duración de tratamiento recomendados e introducir nuevas contraindicaciones de uso. Adicionalmente ha recomendado suspender la autorización de comercialización de las presentaciones rectales para administración pediátrica y las de administración oral superiores a 10 mg/dosis.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el CMDh, del que forman parte todas las Agencias de Medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Mientras tanto, y como medida de precaución, la **AEMPS recomienda lo siguiente:**

- **Utilizar domperidona únicamente para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, durante el menor tiempo posible y sin sobrepasar una dosis de 10 mg tres veces al día por vía oral para adultos y adolescentes de 35 Kg de peso o más. Para estos mismos pacientes se pueden utilizar supositorios de 30 mg/dosis, dos veces al día.**
- **En niños y adolescentes de menos de 35 Kg de peso se debe administrar por vía oral a dosis de 0,25 mg/Kg de peso corporal, hasta tres veces al día.**
- **No utilizar supositorios en niños.**
- **No utilizar domperidona si el paciente:**
 - **Está recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT del electrocardiograma o que sean inhibidores potentes del citocromo CYP3A4.**

- Presenta alteraciones de la conducción o el ritmo cardíaco, o condiciones subyacentes de riesgo para la aparición de estas patologías.
- Presenta insuficiencia hepática moderada o severa.

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante en relación con este asunto.

DIACEREÍNA: RESTRICCIONES DE USO TRAS LA REEXAMINACIÓN DE LA INFORMACIÓN

En noviembre de 2013, la AEMPS informaba a los profesionales sanitarios sobre la conclusión del PRAC de que, en base a la revisión de los datos disponibles, diacereína tendría un balance beneficio-riesgo desfavorable y recomendó la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con diacereína en la UE (en España: Artrizan®, Galaxdar®, Glizolan® y Diacereína Normon®).

Esta revisión se inició como consecuencia del análisis de datos de farmacovigilancia en relación con el riesgo de diarrea y alteraciones hepáticas (ver Nota Informativa de la AEMPS MUH (FV) 30/2013).

Con posterioridad a esa recomendación del PRAC, los laboratorios titulares de estos medicamentos ejercieron su derecho de reexaminación, proponiendo nuevas medidas de prevención o minimización de los riesgos anteriormente mencionados, que han sido ahora valoradas por el PRAC.

El PRAC ha considerado que el balance beneficio-riesgo puede mantenerse favorable si se establecen determinadas restricciones y condiciones de uso de diacereína, concretamente:

- **Debido al riesgo de diarrea severa y las complicaciones que pueden presentarse:**
 - No se recomienda el uso de diacereína a partir de los 65 años de edad.
 - El tratamiento debe iniciarse con 50 mg/día durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento, valorando la tolerancia del tratamiento por el paciente. Posteriormente, se debe incrementar a la dosis recomendada de mantenimiento de 100 mg/día.
 - El tratamiento debe suspenderse en el momento en que el paciente presente diarrea.
- Además, diacereína no debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática, y debe vigilarse la aparición de signos y síntomas de alteración hepática a lo largo del tratamiento.
- Diacereína únicamente debe indicarse para el tratamiento sintomático de la artrosis de rodi-

lla y cadera y por médicos con experiencia en el manejo de esta patología.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el CMDh, del que forman parte todas las Agencias de Medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios aplicar estrictamente estas recomendaciones, valorando cuidadosamente el balance beneficio-riesgo del uso de diacereína en cada paciente.

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante en relación con este asunto.

FINALIZACIÓN DE LA REVISIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO DE RANELATO DE ESTRONCIO (▼ OSSEOR®, ▼ PROTELOS®): RESTRICCIONES DE USO

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones del CHMP sobre el balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio.

El CHMP, una vez revisadas las recomendaciones del PRAC recogidas en la nota informativa MUH (FV) 01/2014, ha considerado que el incremento del riesgo cardiovascular (infarto agudo de miocardio) asociado a ranelato de estroncio se puede controlar adecuadamente restringiendo su uso a pacientes con alto riesgo de fractura, sin patología cardiovascular y que además no puedan utilizar otra alternativa terapéutica.

Teniendo en cuenta estas conclusiones, **la AEMPS informa de lo siguiente:**

- Ranelato de estroncio solo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe realizarla un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología.
- Ranelato de estroncio no debe utilizarse en pacientes que presenten o hayan presentado cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebrovascular, o que sufran hipertensión arterial no controlada. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, éste deberá interrumpirse.
- Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente y, en

base a ello, valorar la pertinencia de iniciar o continuar el tratamiento.

Con objeto de garantizar que ranelato de estroncio se utiliza exclusivamente en la población de pacientes en la que actualmente se considera que el balance beneficio/riesgo es favorable, la AEMPS iniciará los trámites para calificar Osseor y Protelos como medicamentos de **diagnóstico hospitalario** e infor-

mará de la fecha concreta de entrada en vigor de dicha calificación.

La ficha técnica y prospecto de los medicamentos con ranelato de estroncio (Osseor/Protelos) se actualizará una vez estos cambios se reflejen en la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda cumplir con las restricciones arriba indicadas.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, a través de: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/farmacovigilancia> y pudiéndose notificar también a través de la Web <https://www.notificaram.es>.

Reacciones adversas que deben ser notificadas:

Todas las reacciones a medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados por el triángulo negro (▼).

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: 96.192.83.42 / 96.192.87.88 / 96.192.83.34 / 96.192.87.84

FAX: 961928811

Correo electrónico: farma_vig@gva.es

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

