



Boletín de

# Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº87

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



## Neuropatía periférica y estatinas

**Revisión de las sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de medios de contraste radiológicos notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H)**

**Sospecha de disfunción esofágica inducida por inmunoterapia con comprimidos sublinguales de gramíneas. A propósito de un caso y revisión de las notificaciones del SEFV-H**

**Resumen de notas de seguridad**

**Agradecimiento a los revisores del año 2014**

**Edita:** Generalitat. Conselleria de Sanitat  
© de la presente edición: Generalitat, 2015  
**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](mailto: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<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Antonia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios  
Comité editorial. Hernández Fernández de Rojas, M<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dolores. Servicio Farmacéutico Área de Salud-Dp. de Requena  
Comité editorial. Sanahuja Santafé, M<sup>a</sup> 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

# Neuropatía periférica y estatinas

María Piles Cabo<sup>1</sup>, Mara Sempere Manuel<sup>2</sup>, Patricia Roth Damas<sup>2</sup>, Vicente Palop Larrea<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Benifaió. Departamento de la Ribera. Valencia.

<sup>2</sup> Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Departamento de la Ribera. Valencia.

<sup>3</sup> Médico de Medicina Familiar y Comunitaria Subdirector Médico Asistencial. Departamento de la Ribera. Valencia.

e-mail para correspondencia: mpiles@hospital-ribera.com

Recibido el 30/04/2014 y aceptado el 12/06/2014

Los autores declaran la no existencia de conflictos de interés

## Introducción

Hace ahora 26 años JR Laporte afirmaba en un artículo publicado en la revista Medicina Clínica<sup>1</sup> que “en la actualidad los medicamentos encabezan la lista de simuladores de enfermedades. Aunque la afirmación parece exagerada, quien intente repasar las posibles patologías producidas por medicamentos podría embarcarse en un ejercicio inacabable. En todos los niveles de atención y en todas las especialidades se debe tener en cuenta la posible etiología iatrogénica cuando se hace el diagnóstico diferencial de cualquier cuadro”.

Si los profesionales sanitarios fueran conscientes de este problema y se realizara una “anamnesis farmacológica detallada” ante la aparición de un problema de salud nuevo o el empeoramiento de una enfermedad ya existente se evitarían muchas reacciones adversas que en la actualidad pasan desapercibidas provocando la realización de pruebas complementarias y tratamientos innecesarios, sufrimientos para los pacientes y costes injustificados<sup>2</sup>.

Probablemente la “*neuropatía producida por las estatinas*” es una de las reacciones adversas que pasan frecuentemente desapercibidas porque: a) no es bien conocida por los clínicos (un número importante de profesionales sanitarios desconoce que las estatinas puedan producir daño neurológico periférico; en una encuesta realizada por nosotros a 11 médicos de atención primaria ninguno conocía esta reacción adversa -datos no publicados-), y b) puede aparecer en pacientes con enfermedad como la diabetes mellitus, la artrosis o la enfermedad de fibromialgia en las que el dolor de la neuropatía periférica se puede confundir con el dolor producido por la propia enfermedad.

Las estatinas son un grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de las dislipemias. Su uso masivo (y frecuentemente injustificado) ha producido un número importante de efectos adversos ya descritos en los ensayos clínicos y otros nuevos poco frecuentes que

aparecen cuando se utilizan los fármacos en grandes grupos de población (artropatías, empeoramiento de la función renal, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Mc Ardle, distrofia miotónica, etc.). Las reacciones adversas más frecuentes descritas relacionadas con el tratamiento con estatinas son las molestias gastrointestinales, cefaleas, erupciones cutáneas, mareo, visión borrosa, insomnio, depresión y disgeusia. También es bien conocido que pueden provocar elevación de transaminasas, problemas musculares (dolor y fatiga) con o sin elevación de enzimas musculares y con menor frecuencia efectos adversos graves como rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda<sup>3-5</sup>.

Aunque la neuropatía periférica es una reacción adversa bien conocida de las estatinas (está publicada en cartas al director en revistas médicas como casos aislados, en boletines terapéuticos o de seguridad de medicamentos, en libros de farmacología y en la propia ficha técnica de las estatinas) y ha sido dada a conocer por sistemas de farmacovigilancia de distintos países, probablemente sea una de las reacciones adversas relacionadas con las estatinas que menos se diagnostica y que menos se notifican a los sistemas de farmacovigilancia<sup>6</sup>.

Diversas causas pueden desencadenar neuropatía periférica (procesos virales, enfermedades sistémicas, tóxicos, abuso de alcohol...), entre ellas las relacionadas con fármacos. Desde hace años se están notificando casos aislados de neuropatía periférica por el uso de estatinas y aunque parece una complicación probablemente poco frecuente (se desconoce la prevalencia real, ya que los ensayos clínicos no están diseñados para la detección de estos efectos adversos y los estudios epidemiológicos sobre el riesgo de neuropatía por estatinas tienen sesgos importantes) la clínica puede ser muy limitante para el paciente y en ocasiones provocar lesión neurológica permanente no desapareciendo la clínica tras la retirada de la estatina<sup>7-10</sup>. Gaist D et al en un estudio caso-control realizado a partir de 166 casos de neuropatía idiopática cuantificaron el incremento del riesgo de padecer neuropatía periférica con la toma de estatinas y encontraron una odds ratio entre 3.7 (95% CI 1.8 a 7.6) y 14.2 (95% CI 5.3 a 38.0). Sin embargo, los autores reconocen que el número de neuropatías detectado no corresponde a la realidad (casos no diagnosticados, neuropatías diagnosticadas por neurólogos privados y otros hospitales de la zona no incluidas en el estudio) y que se excluyeron todas las causas alternativas de neuropatía secundarias (diabetes, insuficiencia renal, abuso de alcohol, hipotiroidismo, cáncer, gammapatía monoclonal, deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 y otros fármacos que también producen neuropatía) que pueden ser un factor precipitante o facilitador de la neuropatía por estatinas. Es decir que el riesgo real de padecer neuropatía periférica por estatinas en este estudio está infravalorada<sup>10</sup>.

La neuropatía periférica es un término general que se utiliza para definir los trastornos del sistema nervioso periférico. Sus síntomas varían dependiendo del patrón de afectación, pudiendo observar trastornos sensitivos, motores o autonómicos. El estudio electromiográfico puede ser de gran ayuda para el diagnóstico de los pacientes con sospecha clínica de neuropatía periférica.

### Mecanismo de acción

Las estatinas inhiben la enzima beta-hidroxi-beta-metilglutaril-Coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), implicada en la síntesis del ácido mevalónico, precursor metabólico del colesterol. Por tanto, inhiben la síntesis hepática del colesterol, provocando una reducción significativa del colesterol LDL y triglicéridos y ligero ascenso del colesterol HDL. Por otra parte, el coenzima Q10 o ubiquinona es una sustancia orgánica lipofílica localizada en las membranas celular y mitocondrial cuya cadena isoprenoide se sintetiza a partir de acetil coenzima A a través de la ruta del mevalonato. Tiene una importante función como transportador de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial y participa activamente en la síntesis de ATP a través de la misma<sup>3,4</sup>.

Se postulan dos teorías fisiopatológicas por las que las estatinas pueden provocar neuropatía periférica<sup>4, 7, 9</sup>.

- Al bloquear la enzima HMG-CoA reductasa, provocan una inhibición de la síntesis del ácido mevalónico y por tanto una disminución tanto del colesterol como de la coenzima Q10. De esta forma, la disminución de los niveles de esta enzima dificultaría el uso de la energía por parte de las neuronas y provocaría el daño axonal.
- Otros autores afirman que los cambios fisiopatogénicos responsables de la neuropatía son debidos a que las estatinas, al provocar la reducción de mevalonato, producen una disminución de isopentenil pirofosfato, que es el encargado de realizar la isopentilación de la selenocisteína-tRNA. Ésta no se transforma en molécula funcional y por tanto interfiere en la síntesis de selenoproteínas, importantes por sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios.

### Patrón de neuropatía periférica por estatinas

La mayoría de casos descritos presentan mononeuritis múltiples, polineuropatía, polineuritis y polirradiculopatía<sup>4</sup>. El patrón típico de afectación es predominantemente sensitivo, simétrico y distal, con afectación de miembros inferiores (nervios peroneo y tibial). Sin

embargo, se han publicado casos aislados de presentación atípica con afectación autonómica (gastroparesia, hipotensión ortostática, diarrea...) o motora<sup>5</sup>. La instauración generalmente es insidiosa y presenta una evolución crónica, aunque existen formas agudas o subagudas, con aparición de los síntomas a las pocas semanas de comenzar el tratamiento con la misma o diferente estatina. El riesgo de aparición de neuropatía aumenta en relación con el tiempo de administración de la estatina<sup>7, 8, 10-12</sup>.

Probablemente la afectación neurológica periférica inicial producida por estatinas es más frecuente que lo que se puede detectar a nivel clínico, ya que en un estudio prospectivo realizado a 42 pacientes a los que se realizaron exámenes neurofisiológicos al año y año y medio tras el comienzo del tratamiento con simvastatina se observó que, aunque los pacientes no presentaban síntomas, los estudios neurofisiológicos indicaban prolongación de la latencia de la onda F y por tanto sí que eran patológicos<sup>13</sup>. Este efecto adverso probablemente es un efecto de clase que se da en todas las estatinas relacionado con su mecanismo de acción y evidenciado por el hecho de que para todas se han descrito casos de neuropatía periférica<sup>4, 7, 9, 10</sup>.

El diagnóstico es clínico y neurofisiológico. En diferentes estudios se ha comprobado que existe una relación temporal entre el inicio del tratamiento con estatina y la aparición de los síntomas, así como la mejoría tras la retirada definitiva del fármaco y el empeoramiento tras reintroducirlo. Esta relación causal entre el fármaco y la neuropatía apoya el diagnóstico. En una serie de casos de neuropatía periférica por estatinas se observó que tras el tratamiento crónico con estos fármacos los síntomas podían persistir tras la retirada de los mismos<sup>7, 8</sup>. Al igual que la remisión de los síntomas relacionados con la neuropatía periférica por la toma de estatinas es muy irregular, también lo es el comienzo de los síntomas ya que probablemente depende de idiosincrasias, edad, otras enfermedades (insuficiencia renal), consumo de alcohol, consumo concomitantes de otros fármacos neurotóxicos, dosis de estatinas. En cualquier caso parece que la frecuencia de neuropatía relacionada con estatinas aumenta a partir de los dos años de tratamiento con estos fármacos<sup>10</sup>.

Se ha realizado una búsqueda de las notificaciones sobre neuropatía periférica y dolor neuropático como reacción adversa en pacientes en tratamiento con estatinas en la base de datos de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA). Hasta finales de 2013 se han notificado 34 casos de neuropatía periférica (24 de ellos clasificados como graves) y 4 casos de dolor neuropático. El Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid evaluó este problema en un número de su

boletín del año 2009 y daba datos de la base FEDRA que recogía 15 casos de neuropatía periférica y 89 casos de parestesias y disestesia; aspecto este último no analizado por nosotros pero que entendemos habrá aumentado su notificación<sup>6</sup>.

La frecuencia con que se presenta la neuropatía periférica relacionada con estatinas es desconocida aunque se han estimado riesgos para padecerla en estudios con sesgos importantes<sup>10</sup>. Aunque parece baja en la población general es posible que sea mucho más frecuente en determinados grupos de pacientes (enfermedad de fibromialgia, pacientes diabéticos o pacientes con déficit de vitamina B12). Por este motivo parece importante tener esta reacción adversa siempre en mente, informar al paciente del riesgo de padecerla, retirar la estatina lo antes posible cuando se sospeche la reacción adversa y notificarlo al Sistema Español de Farmacovigilancia. La publicación de casos aislados a revistas médicas en las que se recoja más información sobre las características de la reacción adversa y de los pacientes que la padecen parece de gran interés.

La neuropatía periférica por estatinas es una reacción adversa poco frecuente, que puede pasar desapercibida sobre todo en pacientes con otros factores de riesgo de producir neuropatía y que siempre se tiene que tener en cuenta en pacientes con tratamiento prolongado con estos fármacos.

## Bibliografía

1. Laporte JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1989; 92:536-8.
2. Palop Larrea V, Sempere i Verdú E, Martínez-Mir I. Anamnesis farmacológica y reacciones adversas a medicamentos. *Aten Primaria* 2000; 25:146-7.
3. Reynolds JEF editor. *Martindale The Extra Pharmacopeia* (31ª ed). Londres The Pharmaceutical Press, 1997; 1313-4.
4. Turpín-Fenoll L, Millán-Pascual J, Martín-Estefanía C. Estatinas y patología neuromuscular. *Rev Neurol* 2008; 47:46-51.
5. Rajabally YA, Varakantam V, Abbott RJ. Disorder resembling Guillain-Barré syndrome on initiation of statin therapy. *Muscle Nerve* 2004; 30:663-6.
6. Editores. Neuropatía periférica por estatinas. RAM. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid 2009; 16: 3-5.
7. Abellán-Miralles I, Sánchez-Pérez RM, Pérez-Carmona N, Díaz-Marín C, Mallada-Frechín J. Mononeuropatía múltiple asociada a tratamiento con pravastatina. *Rev Neurol* 2006; 43:659-61.
8. Sasson M, Pesach S. Simvastatin-induced meralgia paresthetica. *J Am Board Fam Med* 2011; 24:469-73.
9. Scola RH, Trentin AP, Germiniani FM, Piovesan EJ, Werneck LC. Simvastatin-induced mononeuropathy multiplex: case report. *Arq Neuropsiquiatria* 2004; 62:540-2.
10. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002; 14:1333-7.
11. Backes JM, Howard PA. Association of HMG-CoA reductase inhibitors with neuropathy. *Ann Pharmacother* 2003; 37:274-8.
12. De Langen JJ, van Puijenbroek EP. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Neth J Med* 2006; 64:334-8.
13. Otruba P, Kanovsky P, Hlustik P. Treatment with statins and peripheral neuropathy: results of 36-months a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32:688-90.

# Revisión de las sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de medios de contraste radiológicos notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H)

González-Gregori R<sup>1</sup>, Pla Hervás G<sup>2</sup>, Gomar Fayos MJ<sup>1</sup>, Hernández Fernández de Rojas MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana. DG Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat.

<sup>2</sup>Farmacéutica REFAR. Fundación Investigación Hospital General Universitario de Valencia. Conselleria de Sanitat.

<sup>3</sup>Servicio de Alergia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

e-mail para correspondencia: gonzalez\_reb@gva.es

Recibido el 05/02/2015 y aceptado el 17/02/2015

Los autores declaran la no existencia de conflictos de interés

Se definen como agentes de diagnóstico a todos aquellos medicamentos que se utilizan para el diagnóstico clínico de enfermedades. Existen distintos tipos de agentes de diagnóstico: los utilizados en pruebas funcionales, los colorantes y los contrastes para diagnóstico por imagen o medios de contraste radiológicos (MCR). Los MCR son sustancias químicas de moléculas complejas que, inyectadas dentro del torrente sanguíneo, aumentan la densidad de estructuras orgánicas que contrastan de esta forma, con las estructuras vecinas por lo que son de gran utilidad en pruebas diagnósticas por imagen. Los MCR se clasifican según su aplicación en: MCR utilizados en ecografía, MCR empleados en resonancia magnética nuclear (derivados de hierro, derivados de magnesio y derivados de gadolinio) y los MCR empleados en radiología (contrastos de bario y contrastos yodados). Dentro de los MCR los contrastes yodados y los derivados del gadolinio son los más utilizados en la práctica clínica habitual<sup>1,2</sup>.

En general este grupo de medicamentos disponen de un amplio margen de seguridad, aunque no están exentos de efectos indeseables. Existe una gran diversidad en las publicaciones sobre la incidencia de reacciones adversas (RAs) a MCR. Las cifras publicadas varían entre el 3-15% del total de pacientes que los reciben por inyección endovenosa<sup>3</sup>. Las RAs más fre-

cuentes son leves y el porcentaje de RAs moderadas o graves oscila entre el 0,2-1% y el 1,5% del total presenta reacciones que requieren algún tratamiento. Los casos mortales oscilan entre 1/20.000 y 1/100.000<sup>3</sup>. La mayoría de las RAs a los MCR son predecibles y están descritas en ficha técnica o en la literatura científica, sin embargo, los MCR pueden producir RAs desconocidas, imprevisibles y de gravedad.

En esta revisión se describen las RAs graves notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) relacionadas con la administración de MCR durante los últimos 5 años.

Se analizaron todas las notificaciones de sospechas de RAs relacionadas con MCR procedentes de la notificación espontánea de profesionales sanitarios (tarjeta amarilla) notificadas a los centros autonómicos de Farmacovigilancia durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2009 y el 31 diciembre de 2014.

Durante el periodo de estudio se registraron 520 (30,2%) casos graves de sospecha de RAs a MCR. De los pacientes afectados por las RAs declaradas, el 53,5% (278) eran de sexo femenino y el 45,8% (238) de sexo masculino con una edad media de 57,2 años (rango entre 7 y 92 años). La mayoría de los pacientes eran adultos (61,3%; 319), seguido de ancianos (32,7%; 170), adolescentes (1,0%; 5) y niños (0,4%; 2). En un 4,6% (24) de los pacientes el grupo de edad se desconocía.

El 56,9% (296) de las notificaciones fueron consideradas graves por contener reacciones médicamente significativas, el 35,0% (182) contenían RAs que precisaron ingreso hospitalario o prolongaron la estancia hospitalaria, el 13,3% (69) contenían reacciones que habían puesto en peligro la vida y el 2,3% (12) contenían RAs con desenlace mortal.

Se notificaron un total de 526 medicamentos sospechosos del grupo terapéutico V08 en las 520 notificaciones graves. El 86,5% (455) de los MCR notificados como sospechosos fueron los medios de contraste yodados (MCI) (V08A) seguidos de los medios de contraste para resonancia magnética o sales de gadolinio (V08C) (11,0%; 58). Las notificaciones que implicaron a los MCR para ultrasonidos (V08D) y los MCR para rayos-x, no iodados (V08B) se contabilizaron el 1.9 y 0.6% respectivamente.

En total se notificaron 1359 RAs procedentes de las 520 notificaciones recibidas (2,61 reacciones declaradas/notificación). La clasificación de las mismas según los órganos y sistemas afectados se muestra en la **tabla 1**.

Las reacciones cutáneas (urticaria, prurito, eritema y erupciones), las anomalías respiratorias (disnea, dificultad respiratoria sensación de ahogo y broncoespasmo) y las reacciones alérgicas (reacciones anafi-



**Tabla 1. Reacciones adversas notificadas según la clasificación MedDRA Órgano-Sistema afectado (SOC).**

SOC	n	%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	423	31,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	272	20,0
Trastornos gastrointestinales	135	9,9
Trastornos del sistema nervioso	117	8,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	84	6,2
Trastornos del sistema inmunológico	77	5,7
Trastornos vasculares	70	5,2
Trastornos cardíacos	51	3,8
Trastornos renales y urinarios	49	3,6
Trastornos oculares	43	3,2
Trastornos psiquiátricos	12	0,9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	7	0,5
Exploraciones complementarias	6	0,4
Infecciones e infestaciones	4	0,3
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3	0,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2	0,1
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1	0,1
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	0,1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	0,1
Trastornos hepatobiliares	1	0,1
Total	1359	100

lácticas, reacciones de hipersensibilidad, angioedema y obstrucción de la laringe) fueron las manifestaciones clínicas más notificadas, coincidiendo también con las descritas en la ficha técnica y la literatura científica<sup>4, 5, 6</sup>. La sintomatología asociada a náuseas y vómitos y los trastornos del sistema nervioso de tipo, mareo, presíncope, síncope, alteraciones del nivel de conciencia fueron reacciones también muy prevalentes. Estos síntomas más inespecíficos suelen acompañar a la reacción de gravedad y están descritos para todos los MCR.

Aunque mucho menos frecuente, por su gravedad cabe destacar los trastornos vasculares y cardíacos. Se comunicaron reacciones de tipo colapso circulatorio y shock (4), y arritmias ventriculares y parada cardíaca (16). Además, la insuficiencia y deterioro renal se notificó en 46 casos. En 2 casos se notificó fibrosis sistémica nefrogénica, reacción muy grave asociada a la administración de sales de gadolinio<sup>7</sup>.

Según la literatura científica, las RAs derivadas del uso de MCR son más frecuentes cuando se utilizan MCI que no yodados y se presentan con poca frecuencia cuando se emplean MCR para resonancia magnética y frecuencia aún menor con los contrastes ecográficos<sup>11, 12</sup>. Los riñones, el sistema cardiovascular, y el sistema

nervioso central son los sistemas más frecuentemente afectados por las RAs graves a los MCI. El deterioro de la función renal (nefropatía inducida por MCI), la hipotensión, taquicardia, arritmias, paro cardíaco, trombosis venosa, reacciones vasovagales, cefalea, disminución de la visión y convulsiones son las reacciones graves más frecuentemente asociadas<sup>8, 9, 10</sup>. Estas reacciones son en muchos casos predecibles, dosis dependientes y ligadas a la hiperosmolaridad del MCI utilizado. En cambio, las reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas tóxicas) son impredecibles e independientes de la dosis.

En 12 casos el desenlace fue mortal. Entre los eventos con desenlace mortal destaca parada cardiorrespiratoria (4), shock anafiláctico y/o reacciones de hipersensibilidad (4), shock anafiláctico con parada cardiorrespiratoria (1), fallo renal o insuficiencia renal aguda (1), bradicardia sinusal (1) y fibrosis sistémica nefrogénica (1).

Del estudio realizado se desprende que en general las RAs notificadas coinciden con las RAs descritas y conocidas para MCR. Aunque la mayoría de las RAs por MCR son predecibles y no graves, estos medicamentos de amplio uso con fines diagnósticos, puede producir reacciones graves, médicamente significativas e incluso mortales.

## Bibliografía

- Soriano B., Mendarte I, San Martín E. Agentes de diagnóstico y radiofarmacia. Farmacia Hospitalaria (tomo II). Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP01.pdf> Fecha de consulta: diciembre 2014.
- Classification WHO/ATC. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) Fecha de consulta: diciembre 2014.
- Newmark JL, Mehra A, Singla AK. Radiocontrast media allergic reactions and interventional pain practice--a review. *Pain Physician*. 2012 Sep-Oct; 15 (5):E665-75.
- Ricardo García Mónaco, Lisandro Paganini, Jorge Alberto Ocantos. Medios de contraste radiológicos: lo que un médico no puede dejar de conocer. 1ª ed. Buenos Aires: Journal, 2011. ISBN: 987-987-1259-66-3
- Kalaiselvan V1, Sharma S, Singh GN. Adverse reactions to contrast media: an analysis of spontaneous reports in the database of the pharmacovigilance programme of India. *Drug Saf*. 2014 Sep;37(9):703-10
- Ramírez E, Tong HY, Fiandor A, Martín-Hervás C, Rivero D. Hypersensitivity reactions to contrast media injections: a nested case-control study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Aug 21
- Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Radiol*. 2014 Jul; 69 (7):661-8.
- Ficha técnica de iomeprol: Iomeron® Bracco Imaging Spa. Centro de Información del Medicamento (CIMA) Agencia Española del Medicamento.
- Ficha técnica de iohexol: Omnipaque® Ge Healthcare Bio-Sciences, S.A.U. Centro de Información del Medicamento (CIMA) Agencia Española del Medicamento.
- Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 741018.

# Sospecha de disfunción esofágica inducida por inmunoterapia con comprimidos sublinguales de gramíneas. A propósito de un caso y revisión de las notificaciones del SEFV-H.

Perales Chordá C<sup>1</sup>, Sáez González E<sup>2</sup>, González-Gregori R<sup>3</sup>, Martí Garrido J<sup>1</sup>, Hernández Fernández de Rojas MD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Alergia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

<sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

<sup>3</sup> Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana. DG Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat.

e-mail para correspondencia: perales\_carcho@gva.es

Recibido el 18/02/2015 y aceptado el 27/02/2015

Los autores declaran la no existencia de conflictos de interés

## Introducción:

La inmunoterapia con alérgenos vía sublingual (ITSL) es una forma de tratamiento etiológico de los procesos alérgicos que se ha desarrollado ampliamente en las últimas décadas y se prevé su progresiva expansión con el desarrollo de nuevas preparaciones<sup>1</sup>. Consiste en la aplicación de alérgenos en el tejido sublingual con el fin de inducir su tolerancia y reducir el desarrollo de síntomas alérgicos tras su exposición. Existen dos tipos de preparaciones de ITSL: en forma de solución o de comprimidos. En ambas formas el objetivo es la absorción SL, por lo que los pacientes son instruidos para evitar su deglución.

Las ventajas de la ITSL respecto a la forma convencional de tratamiento con inmunoterapia subcutánea (ITSC) son varias: la vía SL no es invasiva (por lo que no requiere de administración en servicios sanitarios) y es mejor tolerada (las reacciones alérgicas sistémicas son menos frecuentes que con la ITSC). Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes experimentan reacciones locales (prurito bucal, irritación de garganta, inflamación de la lengua), que

habitualmente desaparecen a los pocos días del tratamiento y generalmente no implican gravedad<sup>2</sup>.

Dado que en la ITSL la administración del alérgeno se produce exclusivamente vía sublingual, la afectación esofágica no es previsible. No existe actualmente evidencia científica que relacione la disfunción esofágica, en forma de reflujo o esofagitis, con la ITSL<sup>3</sup>. Se ha descrito un solo caso de patología esofágica precoz en un adulto, al mes del tratamiento con ITSL frente a pólenes<sup>4</sup>. Describimos un caso de disfunción esofágica en probable relación con la administración sublingual de un liofilizado de polen de gramínea y revisamos los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) desde la comercialización de los preparados orales de gramíneas.

## Caso clínico:

Varón de 25 años, que en Abril de 2012 inició la administración de un liofilizado oral (tableta) de polen de *Phleum pratense* (75000 SQ), de administración sublingual diaria para tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica estacional por polen de gramíneas.

La valoración alergológica inicial confirmó sensibilización a pólenes de gramíneas (IgE específica frente a mezcla de gramíneas y *Phleum pratense* de 19.9 y 5.41 kUA/L, respectivamente) con IgE total: 54.7kU/L (valor normal) y se descartó sensibilización relevante a otros alérgenos respiratorios. Como antecedente, refería tratamiento previo (2007) con ITSC frente a pólenes (*Lolium perenne*, *Phleum pratense* y *Chenopodium album*) durante 2 años. No tenía antecedentes de molestias gástricas ni esofágicas.

Desde los primeros días de la terapia refirió mejoría significativa de la sintomatología alérgica nasal, sin necesidad de tomar antihistamínicos y sin complicaciones inmediatas. Tras 4-5 semanas, inició sensación de ardor gástrico intenso, sugestivo de reflujo gastroesofágico, acompañado de epigastralgia que aumentaba con la flexión del tronco, siempre de forma inmediata después de cada comprimido. Las molestias persistían durante unos 30 minutos, calmándose progresivamente. Ante tal clínica, se suspendió el tratamiento y se instauró terapia con omeprazol 20mg, remitiendo la sintomatología en unos días.

Una semana después de suspender el tratamiento, se realizó nueva determinación analítica, comprobando elevación significativa de los niveles de IgE específica frente a polen de *Phleum pratense* 203 kUA/L, así como de la IgE total (324 kU/L; valor normal hasta 100 KU/L). Durante los siguientes dos periodos de polinización de gramíneas, presentó



síntomas riniticos leves, sin nuevos episodios de molestias esofágicas y con descenso progresivo de los niveles de IgE total (126 kU/L) y específica para *Phleum pratense* (64 kUA/L), en marzo de 2014.

## Discusión:

Presentamos un caso de sospecha de disfunción esofágica y cambios inmunológicos, con elevación de IgE total y específica, que se pueden relacionar con la administración de un liofilizado oral de *Phleum pratense* en un paciente alérgico a pólenes de gramíneas<sup>5</sup>.

La clínica esofágica se resolvió tras la interrupción del tratamiento. Sin embargo, los cambios inmunológicos han persistido hasta dos años después de su finalización, aunque con progresivo descenso y sin llegar a negativizarse.

El efecto terapéutico de las vacunas con alérgenos se explica a través de los cambios inmunológicos que inducen. La administración de ITSL con tableta de liofilizado oral de *Phleum pratense*, induce una respuesta inmunológica de tipo Th2, con incremento de los niveles de IgE e IgG4 específicas frente al alérgeno. Éste fenómeno ocurre durante el primer mes de inmunoterapia. A partir de este momento y hasta el cuarto mes de tratamiento, se inicia un fenómeno de cambio inmunológico hacia un perfil Th1, reduciéndose los niveles de IgE y aumentando la respuesta IgG4 con capacidad bloqueante de la IgE contribuyendo a inducir tolerancia al alérgeno. De esta forma, al año de tratamiento se puede observar en el 85% de los pacientes tratados, una reducción del 50% en los niveles de IgE<sup>6</sup>.

En el caso que se presenta, las manifestaciones de disfunción esofágica obligaron a la interrupción prematura del tratamiento con el preparado de *Phleum pratense*, por lo que sólo se objetivó un incremento inicial en los niveles de IgE específica para el alérgeno.

Sólo se ha encontrado en la literatura médica científica, un caso de disfunción esofágica en una paciente de 44 años, que a las 4 semanas de iniciar tratamiento con ITSL (pólenes de avellana, abedul y aliso) refirió disfagia. La esofagoscopia con biopsia mostró un patrón inflamatorio eosinofílico (164 eosinófilos por campo), confirmando el diagnóstico de esofagitis eosinofílica. Tras suspender el tratamiento con ITSL se resolvió la clínica de disfagia en 4 semanas, sin necesidad de otro tratamiento. Posteriormente, se repitió la endoscopia que mostró un esófago normal sin infiltración eosinofílica. En este caso no se midieron los niveles de IgE total y específica para los alérgenos. Ésta paciente, al igual que nuestro caso, también había recibido hacía unos años inmunoterapia subcutánea

con una mezcla de pólenes, con buena tolerancia y una discreta mejoría clínica<sup>4</sup>.

El caso que nosotros presentamos es muy similar al descrito. El paciente, que no había experimentado síntomas de disfunción esofágica a lo largo de su vida, presenta a las 4 semanas de iniciar el tratamiento con ITSL una clínica esofágica leve, marcando una relación temporal entre estos síntomas y la toma del fármaco. Dado la rápida mejoría clínica del paciente, tras iniciar omeprazol y suspender la inmunoterapia sublingual, se decidió no realizar estudio endoscópico con toma de biopsias, que podría haber confirmado una sospecha de infiltración esofágica por eosinófilos.

En la base de datos de reacciones adversas FEDRA del SEFV-H, hay recogidos, hasta enero de 2015, 11 casos de sospecha de RAM por extractos alergénicos de polen de gramíneas (7) y *Phleum pratense* (4), en comprimidos sublinguales o liofilizado oral, procedentes de la notificación espontánea por parte de profesionales sanitarios, siendo el 45.5% (5) de las notificaciones graves.

En las 11 notificaciones se comunicaron un total de 26 reacciones adversas. El 57.7% (15) correspondieron con trastornos gastrointestinales, seguido de trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos (23.1%; 6), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (7.7%; 2) y otros.

En 7 notificaciones, se describió alguna reacción adversa con clínica similar al caso descrito (dolor abdominal o en epigastrio (2), disfagia (2) y/o molestias/inflamación a nivel faríngeo y orofaríngeo (3)). Todas las reacciones adversas se resolvieron. El tiempo medio desde el inicio del tratamiento hasta el inicio de los síntomas fue de 6 días (0-30).

Respecto a la plausibilidad biológica de la reacción adversa descrita, la respuesta inmunológica propia de la ITSL podría ocasionar durante el primer mes de tratamiento, una infiltración de eosinófilos a nivel esofágico dando lugar a un cuadro de inflamación esofágica aguda, que condicione la disfunción esofágica<sup>7</sup>.

Para establecer el diagnóstico diferencial con las dos entidades más probables: esofagitis eosinofílica y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), es imprescindible la realización de esofagoscopia con biopsia<sup>8</sup>. En el caso presentado, dado el curso clínico favorable y la ausencia posterior de sintomatología, el diagnóstico más sugestivo sería el de eosinofilia esofágica con respuesta a IBP.

El caso descrito sugiere una relación entre la administración del preparado de polen de *Phleum pratense* y las manifestaciones sugestivas de dis-

función esofágica, así como, los cambios inmunológicos específicos. Se recomienda la realización de estudios analíticos e histopatológicos, ante la aparición de clínica esofágica en pacientes que reciben preparados sublinguales de pólenes, con el fin de mejorar los conocimientos sobre estas nuevas terapéuticas.

## Bibliografía

1. Pajno GB, Nadeau KC, Passalacqua G. The evolution of allergen and non-specific immunotherapy: past achievements, current applications and future outlook. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 2: 1-14.
2. Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? *Allergy* 2004; 59:37.
3. Bonnin AJ, Zacharias DM. Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med*. 2008; 21; 359(8):869-70.
4. Miehle S, Alpan O, Schröder S. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2013; 3; 7(3):363-8.
5. Calderón M, Brandt T. Treatment of grass pollen allergy: focus on a standardized grass allergen extract Grazax. *Ther Clin Risk Manag*. 2008; 4(6):1255-60.
6. Suárez-Fueyo A, Ramos T, Galán A. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(1):130-8.e1-2.
7. Dellon ES. Diagnostics of eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, and histologic pitfalls. *Dig Dis*. 2014; 32(1-2):48-53.
8. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in Clinical Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2014; 7; 147(6):1238-1254.

# Resumen de notas de seguridad

## HIDROXIZINA (ATARAX®): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO PARA MINIMIZAR SU RIESGO ARRITMOGÉNICO

La hidroxizina, es un antihistamínico de primera generación cuyas indicaciones autorizadas en España son el tratamiento sintomático de la ansiedad, el prurito y la urticaria, y como pre-medicación anestésica.

El riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) y de arritmia ventricular (torsade de pointes) asociados al uso de hidroxizina es conocido y aparece descrito en la ficha técnica y prospecto. Con el objeto de caracterizar mejor dicho riesgo y valorar, entre otros aspectos, la conveniencia de la puesta en marcha de medidas adicionales, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha evaluado los datos disponibles hasta la fecha.

Adicionalmente se ha recabado asesoramiento por parte del Comité Pediátrico y del Grupo de expertos en Geriátrica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

- Se confirma que hidroxizina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG y la aparición de arritmias cardiacas (torsade de pointes). Este efecto parece estar mediado por el bloqueo que el fármaco ejerce sobre los canales del denominado “human ether-a go-go related gen (hERG)”.
- El riesgo arritmogénico de la hidroxizina es mayor conforme mayor es la duración del tratamiento.
- El bloqueo de los canales del hERG parece depender de la concentración de hidroxizina, por lo que es importante utilizar hidroxizina a la menor dosis eficaz para el paciente. Por este mismo motivo también se recomienda reducir la dosis máxima diaria del medicamento.
- Los pacientes con factores que predisponen a la prolongación del intervalo QT, así como aquellos en tratamiento con medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de hidroxizina presentan mayor riesgo de arritmias.
- Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos adversos de hidroxizina y particularmente a los efectos anticolinérgicos.

Teniendo en cuenta las medidas propuestas por el PRAC, **la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda lo siguiente:**

- Se contraindica el uso de hidroxizina en pacientes con:
  - Prolongación del intervalo QT congénito o adquirido.

- Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT del ECG (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).

- No se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada dada la menor tasa de eliminación del fármaco y el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas debidas fundamentalmente a los efectos anticolinérgicos. Si a pesar de ello se utilizase, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.
- Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.
- En todo caso se deberá administrar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias deberán ser las siguientes:
  - En adultos: 100 mg/día
  - En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/ día
- Se deberá indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si durante el tratamiento con hidroxizina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que la decisión final difiera sustancialmente de las recomendaciones anteriormente expuestas.

## MICOFENOLATO MOFETILO Y SÓDICO: RIESGO DE BRONQUIECTASIAS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

Tanto el micofenolato mofetilo como el micofenolato sódico son profármacos que tras ser administrados se absorben rápida y completamente transformándose en su forma farmacológica activa, el ácido micofenólico, dotado de potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el micofenolato sódico está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico, y el micofenolato mofetilo para la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático. Una revisión reciente llevada a cabo por el PRAC, de los casos notificados y de los estudios publicados hasta el momento, ha puesto de manifiesto que el micofenolato mofetilo administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias. A lo largo de la misma revisión, se puso de manifiesto que para el

micofenolato sódico también deben ser considerados los citados riesgos.

Es conocido que el descenso de las inmunoglobulinas incrementa la probabilidad de desarrollar infecciones recurrentes, al tiempo que se asocia con una menor esperanza de vida y un mayor riesgo de sufrir rechazo agudo del trasplante. La acción inhibitoria que el micofenolato mofetilo ejerce sobre los linfocitos, se ha postulado como el mecanismo causal de la hipogammaglobulinemia de estos pacientes. El riesgo de bronquiectasias parece estar relacionado con la propia hipogammaglobulinemia o con un efecto farmacológico directo sobre el pulmón. Cabe mencionar que también se han producido casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales.

En España se encuentran comercializados con micofenolato mofetilo: Cellcept®, Myfenax® y numerosos genéricos. Con micofenolato sódico únicamente se encuentra comercializado Myfortic®. Dado lo anteriormente expuesto, **la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:**

- Deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.
- En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero.
- Se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea. En algunos de los casos confirmados de bronquiectasias, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, condujo a una mejora de los síntomas respiratorios de los pacientes.

### **ELIGARD® (LEUPRORELINA): FALTA DE EFICACIA CLÍNICA DEBIDA A ERRORES DURANTE EL PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO**

La leuprorelina es un nonapeptido sintético agonista de la hormona liberadora de gonadotropina natural

que cuando se administra de forma continua, inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular y ovárica. En España existen cuatro medicamentos autorizados con leuprorelina: Eligard®, Ginecrin®, Lutrate® y Procrin®. Eligard® se encuentra autorizado exclusivamente para el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado hormono-dependiente y está disponible en tres presentaciones diferentes que permiten su administración mensual, trimestral o semestral. Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) varios casos de falta de eficacia clínica asociada a errores durante el proceso de reconstitución y administración de Eligard® a pacientes afectados por carcinomas prostáticos. En todos los pacientes se produjo un incremento de los niveles séricos de testosterona por encima de los valores de castración médica ( $\leq 50$  ng/dl) y/o de los niveles de PSA. Se han notificado casos similares en otros países.

Eligard® se suministra en dos jeringas cuyo contenido debe ser mezclado hasta su completa homogenización antes de ser administrado al paciente, siendo la reconstitución y preparación del producto un proceso complejo que consta de 15 pasos consecutivos. Dada la posible trascendencia clínica de una reconstitución inadecuada, **la AEMPS recuerda y recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente en relación con el medicamento Eligard®:**

- Para asegurar la eficacia clínica de Eligard es necesario seguir todos los pasos detallados en la ficha técnica y prospecto para su reconstitución. Se recomienda a los profesionales sanitarios estar familiarizados con este proceso de preparación.
- La reconstitución del producto para su administración, solo puede llevarse a cabo si el medicamento ha alcanzado la temperatura ambiente.
- En caso de dudas respecto a una administración adecuada, se recomienda realizar una determinación de los niveles de testosterona del paciente.
- Si se prevé que por alguna circunstancia no será posible reconstituir Eligard adecuadamente se utilizará alguna de las alternativas terapéuticas disponibles autorizadas en esta indicación.

Con el fin de simplificar el procedimiento de reconstitución de este medicamento, el laboratorio titular está realizando una serie de modificaciones en el producto, que se reflejarán en la ficha técnica y prospecto una vez sean autorizados.

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>

# Agradecimiento a los revisores del año 2014

El Comité de Redacción del Boletín de Farmacovigilancia de la Comunitat Valenciana quiere agradecer la labor de los revisores de los artículos de los tres números publicados en el año 2014.

## Listado revisores

- Pilar D'Ócón Navaza
- Josefa Gomar Fayos
- Rebeca González Gregori
- Eduardo López Briz
- Amparo Sanahuja Santafé
- Pedro Zapater Hernández

Muchas gracias, esperamos seguir contando con vuestro apoyo en futuros años del Boletín.

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](mailto:farma_vig@gva.es)

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



