



Índice

1. Tendinopatías por quinolonas
2. Neuropatía periférica por estatinas
3. Isquemia arterial periférica vasoespástica por metisergida en pacientes VIH
4. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 4.1. Seguridad de Insulina glargina (Lantus®) (29/06/2009 y 01/09/2009)
 - 4.2. Dextropropoxifeno (Deprancol®): propuesta de suspensión de comercialización en Europa (25/06/2009)
 - 4.3. Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones (03/06/2009)

Suscripción gratuita en:

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

Tendinopatías por quinolonas

1

El primer caso publicado de tendinitis por quinolonas estaba asociado a norfloxacino¹. Las pruebas de que las quinolonas producen tendinitis se sustentan en los múltiples **casos notificados** desde entonces y en **estudios con diseño de casos y controles**²⁻⁴.

El riesgo de tendinopatía por quinolonas en adultos se estima en 1 de cada 10.000 pacientes tratados⁵, pero se han identificado riesgos de entre el 6% al 22% en pacientes receptores de trasplantes sólidos⁶. Se estima que entre el 2 al 6% de todas las rupturas de tendón de Aquiles en mayores de 60 años están producidas por quinolonas⁷. La edad, la insuficiencia renal y el tratamiento con corticoides incrementan de forma notable el riesgo de tendinitis por quinolonas³.

El número de notificaciones espontáneas de tendinitis por quinolonas se ha ido incrementando progresivamente en todo el mundo⁸.

Las quinolonas son antibióticos de amplio espectro, lo que justifica que en la mayoría de las guías aparezcan como antibióticos que se pueden utilizar en un amplio abanico de situaciones, pero en ninguna de ellas son el tratamiento empírico de elección, si exceptuamos el subgrupo de pacientes con reagudización de bronquitis crónica que presentan factores de riesgo de infección por enterobacterias o pseudomonas, es decir, pacientes con varios cursos de antibióticos en el último año o con FEV1 menor del 35% o enfermedad clínicamente muy avanzada o con tratamiento corticoide oral o en los que haya fracasado el tratamiento empírico inicial⁹.

En los últimos años en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid se ha producido un incre-

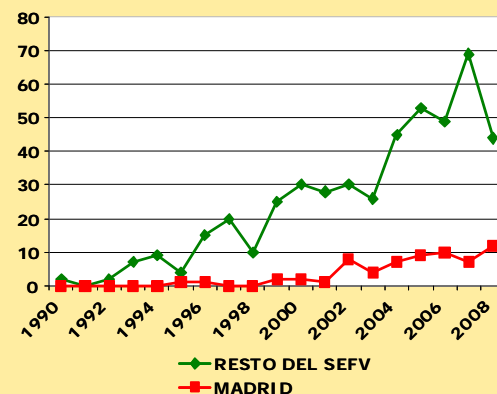
mento del número de notificaciones espontáneas de tendinopatías con quinolonas y **este artículo analiza si este incremento se produce en todo el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H), si es paralelo a un incremento en el uso de quinolonas y si se observa también un incremento del número de ingresos hospitalarios con rotura tendinosa no traumática en la Comunidad de Madrid.**

Notificaciones espontáneas de tendinopatías por quinolonas

La primera tendinopatía por quinolonas notificada al SEFV-H se produce en 1990. Hasta el 25 de junio de 2009 se han notificado espontáneamente 548 tendinopatías por quinolonas, en 36 se notifica ruptura de tendón, 72 casos (15%) desde la Comunidad de Madrid, con 4 rupturas tendinosas. Como puede apreciarse en la Figura 1 el incremento de noti-

Figura 1

Tendinopatías (HLT trastornos tendinosos) asociadas a quinolonas, notificadas espontáneamente al Centro de Madrid y al resto de Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (por año de la tendinopatía)



ficación que se observa en Madrid también se observa en el resto del SEFV-H.

En FEDRA se registran tendinopatías en el 0,4% de los casos notificados espontáneamente con cualquier medicamento. Con levofloxacino se han notificado tendinopatías en 280 (24%) de las 1.171 sospechas de RAM notificadas con esta quinolona, con ciprofloxacino 145 (9%) de 1.622, con moxifloxacino 29 (2,5%) de 1.174, con pefloxacino 9 (23%) de 39, con norfloxacino 8 (2%) de 404 y con ofloxacino 8 (3%) de 286. La mitad de los pacientes tienen 68 o más años, rango (9 a 95), 3 pacientes con tendinopatía por quinolonas tienen 14 o menos años de edad. Son varones 349 (66%) de los pacientes. Se habían recuperado de la tendinopatía o estaban recuperándose en el momento de la notificación 318 (60%), no se habían recuperado 86 (16%), se recuperaron pero con secuelas 19 (3,6%) y el desenlace es desconocido en 124 (23%).

Utilización de quinolonas

En la Figura 2 aparecen representados los **datos de utilización de antibióticos** en la Comunidad de Madrid, expresados en Dosis Diaria Definida por mil Habitantes y Día. Se observa que levofloxacino es el antibiótico que más ha aumentado su utilización a lo largo de los 6 últimos años. En número de pacientes ha pasado de 1.816 menores de 15 años y 25.674 adultos en 2003 a 2.422 menores de 15 años y 74.674 adultos tratados con levofloxacino en 2008.

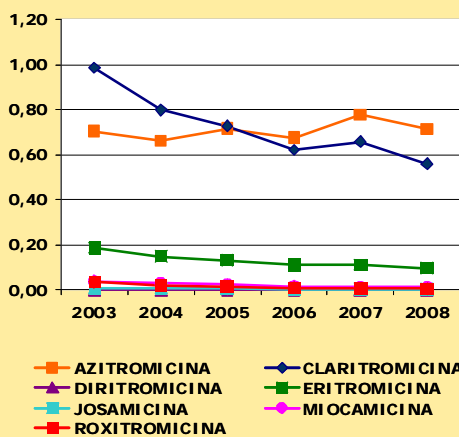
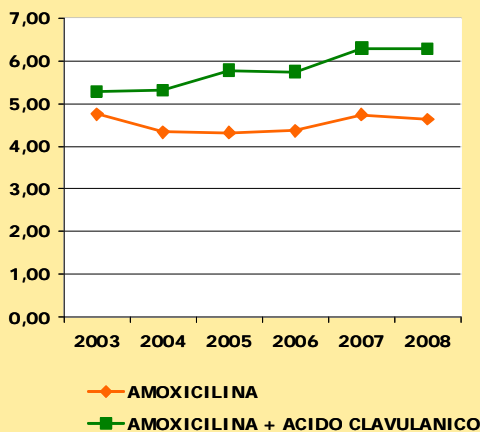
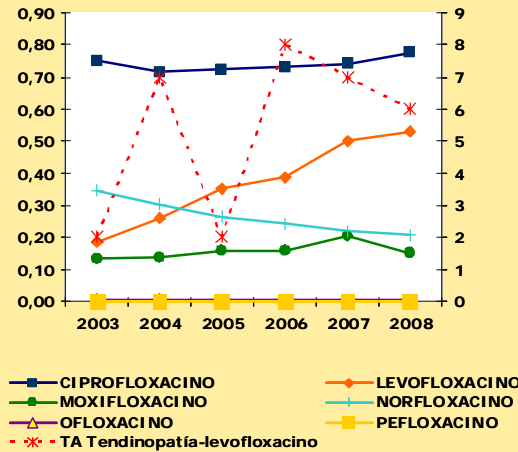
En la primera gráfica de esta figura, en rojo, está representado el número de tendinopatías (eje de la derecha) por levofloxacino notificadas en Madrid.

Rupturas tendinosas en los hospitales del Servicio Madrileño de Salud

En el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de hospitalización entre 2003 y 2008 se registran 1.675 casos de códigos de diagnóstico de ruptura no traumática de tendón, en 281 episodios se registra el código CIE9-MC 727.67, que corresponde al diagnóstico de ruptura no traumática del tendón de Aquiles (Fuente: CMBD. Dirección General de Sistemas de Infor-

Figura 2

Utilización de antibióticos expresado en Dosis Diaria Definida por mil Habitantes y Día y número de notificaciones espontáneas de tendinopatías asociadas a levofloxacino en la Comunidad de Madrid 2003-2008



Fuente: Farm@drid. Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios.

mación Sanitaria. Servicio Madrileño de Salud).

En ninguno de los episodios con diagnóstico de ruptura no traumática de tendón se ha utilizado un código adicional E de reacción adversa a medicamentos.

En 278 de los 281 episodios de ruptura no traumática de tendón de Aquiles figura como diagnóstico principal. La mitad de los pacientes tienen 40 o más años, (rango 10 a 85) y 235 (85%) son varones. Se detecta un incremento de 2,5 ingresos más cada año entre 2003 y 2008 por ruptura no traumática de tendón de Aquiles.

Conclusiones

En el periodo analizado se detecta un incremento en el número de notificaciones espontáneas de tendinopatías por quinolonas en España.

En la Comunidad de Madrid, en los últimos 6 años, ese incremento se produce especialmente en las notificaciones de tendinopatías por levofloxacino. En ese periodo levofloxacino ha sido la quinolona que más ha incrementado proporcionalmente su prescripción en pacientes ambulatorios.

Es posible que una parte del incremento de notificación de tendinopatías con levofloxacino se deba al progresivo aumento del número de notificaciones espontáneas enviadas por los profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid. Sin embargo, que se detecte un mayor incremento de las tendinopatías por levofloxacino que por otras quinolonas se debe probablemente al aumento en el número de pacientes expuestos, aunque también podría influir que los pacientes tratados con levofloxacino tengan mayor riesgo de tendinopatías que los tratados con el resto de quinolonas, porque sea una población de más edad, con peor función renal o más expuesta a corticoides.

No se está registrando en el CMBD que las rupturas no traumáticas del tendón de Aquiles se sospechen producidas por medicamentos, por lo que no parece que el aumento de los ingresos por esta causa sea

debido a un incremento de las tendinopatías asociadas a quinolonas. Por otra parte, la población registrada en CMBD parece diferente a la registrada en FEDRA, es más joven y con mayor predominio de varones.

Las tendinopatías, y sobre todo la ruptura de tendones, son acontecimientos médicamente relevantes que deben ser notificados, independientemente de que sea conocido que el medicamento lo produce o de la antigüedad de éste.

Bibliografía

1. Bailey RR, Kirk JA, Peddie BA. Norfloxacin-induced rheumatic disease. *NZ Med J.* 1983;96:590.
2. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ.* 2002;324:1306-7.
3. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med.* 2003;163:1801-7.
4. Corrao G, Zambon A, Bertu L, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study. *Drug Saf.* 2006;29:889-96.
5. Harrell RM. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know? *South Med J.* 1999;92:622-5.
6. Barge-Caballero et al. Quinolone-related Achilles Tendinopathy in Heart Transplant Patients: Incidence and Risk Factors. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:46-51.
7. Short P, Wilson R, Erskine I. Tendinitis: the Achilles heel of quinolones. *Emerg Med J.* 2006;23:63.
8. Kahn MF, Hayem G. Tendons and fluorquinolones. Unresolved issues. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64 (7-9):437-9
9. Protocolos Clínicos SEIMC. En <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>. Fecha de consulta el 17 de julio de 2009.

2

Neuropatía periférica por estatinas

Desde hace tiempo se están **notificando espontáneamente** casos de polineuropatías (y de síntomas compatibles), tanto sensitivas como sensitivomotoras, atribuidos a estatinas, a los Programas de notificación de sospechas de RAM^{1,2}, en general tras periodos de exposición largos y en ocasiones con factores predisponentes como diabetes o insuficiencia renal crónica.

En la mayor parte de los **casos publicados** de polineuropatía atribuidos a estatinas³⁻⁷ existía afectación de miembros inferiores, los síntomas aparecieron años después de comenzar la utilización de hipolipemiantes y se descartaron otras causas alternativas, mejorando progresivamente la mayoría de ellos tras la retirada del medicamento; en algunos de los casos existía reexposición positiva con otras estatinas^{5,6}.

En un **estudio** de cohortes de base poblacional⁸ y en dos **estudios** de casos y controles anidados en cohortes poblacionales^{9,10} se ha encontrado que la exposición a largo plazo a estatinas podría incrementar el riesgo de polineuropatía; en otro **estudio** de casos y controles no se encontró una asociación significativa entre el uso

de estatinas y la aparición de polineuropatía¹¹.

Recientemente se ha publicado un **estudio experimental** que encuentra alteraciones neurofisiológicas en nervios periféricos de pacientes en tratamiento con estatinas a largo plazo¹².

Las revisiones publicadas¹³⁻¹⁵ sobre este tema consideran que existen **pruebas epidemiológicas** que apoyan la posibilidad de que las

estatinas puedan originar polineuropatía sensitiva o sensitivomotor, a veces acompañada de pérdida de fuerza, estimando que la frecuencia de aparición de neuropatía periférica con estatinas se encuentra en torno a 1/10.000 pacientes. En las fichas técnicas españolas¹⁶ de los medicamentos que contienen estatinas figuran entre las reacciones adversas descritas dentro de los trastornos del sistema nervioso, la aparición

Tabla 1

Reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica reflejadas en las fichas técnicas de las especialidades que contienen estatinas

FÁRMACO	REACCIONES ADVERSAS EN FICHAS TÉCNICAS (FRECUENCIA)
<i>Atorvastatina</i>	Parestesias e hipoestesia (1/10 - 1/100) Neuropatía periférica (1/100 - 1/1.000)
<i>Fluvastatina</i>	Parestesia, disestesia, hipoestesia y neuropatía periférica también conocida por estar asociada con los trastornos hiperlipidémicos subyacentes (<1/10.000)
<i>Lovastatina</i>	Parestesia, neuropatía periférica (1/1.000-1/10.000)
<i>Pravastatina</i>	Polineuropatía periférica, particularmente cuando se utiliza durante un tiempo prolongado, parestesia (<1/10.000)
<i>Simvastatina</i>	Parestesia, neuropatía periférica (1/1.000-1/10.000)

de parestesias, hipoestesia, disestesia y polineuropatía periférica (Tabla 1).

Por tanto, este artículo revisa **una reacción adversa conocida, pero de difícil sospecha diagnóstica debido a su larga latencia.**

Notificaciones espontáneas al Sistema Español de Farmacovigilancia

Se realizó una búsqueda en la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) de las notificaciones espontáneas en las que figuraba como reacción adversa algún término MedDRA incluido en el término agrupado de alto nivel (HLGT) **Neuropatía Periférica** o en el término de alto nivel (HLT) **Parestesias y disestesias**, y en los que figurara como fármaco sospechoso alguna estatina.

Hasta el 30 de junio de 2009 se habían notificado 15 casos de neuropatía periférica (13 neuropatías periféricas, 1 mononeuritis + alteración de la marcha y 1 mononeuritis + miosis) y 89 casos de parestesias o disestesias asociados a estatinas (87 parestesias y 2 parestesias orales) cuyas características quedan reflejadas en la Tabla 2. En 6 de los 15 casos de polineuropatía periférica figura información sobre el tipo de neuropatía obtenida en estudios neurofisiológicos: 1 desmielinización axonal neuropática, 1 neuropatía axonal y desmielinizante, 2 polineuropatía axonal sensitiva moderada, 1 polineuropatía con denervación de MMII y 1 polineuropatía tipo mixto. Casi la mitad de los cuadros de neuropatía se consideraron graves y solo un 33% se había recuperado en el momento de la notificación (3 ca-

sos no se habían recuperado 1 año después de suspender la estatina). Sólo un 6% de los cuadros de parestesias fueron considerados graves, habiéndose recuperado el 82% en el momento de la notificación. El tiempo medio de exposición a la estatina (latencia) es superior en los cuadros de neuropatía que en los de parestesias. Existió reexposición positiva en 3 casos de neuropatía y en 9 de parestesias (1 de ellos con otro fármaco del grupo).

La polineuropatía por estatinas es un problema poco frecuente, pero que debe tenerse en consideración dado el amplio uso de este grupo farmacológico. Ante un paciente en tratamiento con estatinas que presente alteraciones sensitivas o motoras se debe plantear la posibilidad de retirar el tratamiento, dado que en la mayoría de los casos la evolución tras la retirada es favorable.

Tabla 2

Neuropatías periféricas (HLGT), parestesias y disestesias (HLT) en FEDRA

	NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS	PARESTESIAS Y DISESTESIAS
Sexo		
<i>Mujeres</i>	8 (55%)	55 (62%)
Edad		
<i>Mediana (rango)</i>	68 (51-79)	59 (29-79)
<i>Desconocida</i>	2	2
Graves	7 (47%)	5 (6%)
<i>Precisa ingreso hospitalario</i>	2	2
<i>Secuelas</i>	1	0
<i>Medicamento significativo</i>	4	3
Desenlace		
<i>Recuperado</i>	5 (33%)	73 (82%)
<i>Recuperado con secuelas</i>	1 (7%)	0
<i>No recuperado</i>	7 (47%)	8 (9%)
<i>Desconocido</i>	2 (13%)	8 (9%)
Fármaco sospechoso		
<i>Atorvastatina</i>	9	33
<i>Fluvastatina</i>	5	9
<i>Lovastatina</i>	0	11
<i>Pravastatina</i>	0	9
<i>Simvastatina</i>	1	27
Latencia en días		
<i>Mediana</i>	165*	8
<i>Rango</i>	6-740	2-960
<i>Desconocida</i>	1	36
Mejora con la retirada	7 (47%)	74 (83%)
Reexposición positiva		
<i>con el mismo fármaco</i>	3	7
<i>con otro fármaco del grupo</i>	0	2
Nº total de notificaciones	15	89

* Datos de 10 casos; además, en un caso la latencia fue de meses y en otros 3 casos de años.

Bibliografía

1. 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.
2. Statins and peripheral neuropathy. *Aust Adv Drug Reactions Bull.* 2005; 24 (2): 6.
3. Vaughan TB, Bell DSH. Statin neuropathy masquerading as diabetic autoimmune polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2082.
4. Silverberg C. Atorvastatin-induced polyneuropathy. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 792-3.
5. Ziajka PE, Wehmeier T. Peripheral neuropathy and lipid-lowering therapy. *South Med J.* 1998; 91: 667-8.
6. Jacobs, MB. HMG-CoA Reductase Inhibitor Therapy and Peripheral Neuropathy. *Ann Intern Med.* 1994; 120 (11): 970.
7. Jeppesen U, Gaist D, Smith T, Sindrup SH. Statins and peripheral neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 54: 835-8.

8. Gaist D, García Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 56(12): 931-3.
9. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy. A case-control study. *Neurology*. 2002; 58: 1333-7.
10. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Botteri E, Leoni O, Contiero P. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58: 1047-51.
11. Anderson JL, Muhlestein JB, Bair TL, Morris S, Weaver AN, Lappé DL et al. Do statins increase the risk of idiopathic polyneuropathy? *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1097-9.
12. Otruba P, Kanovsky P, Hlustik P. Treatment with statins and involvement of the peripheral nervous system: results of a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2007; 151: 307-10.
13. Peltier AC, Russell JW. Advances in understanding drug-induced neuropathies. *Drug Saf*. 2006; 29(1): 23-30.
14. Chong PH, Boskovich A, Stevkovic N, Bartt RE. Statin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(9): 1194-203.
15. Peripheral neuropathy and statins. *Prescrire Int*. 2007; 16(92): 247-8.
16. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64571&formato=pdf&formulario=FICHAS>.

Isquemia arterial periférica vasoespástica por metisergida en pacientes VIH

3

La ergotamina y la dihidroergotamina tienen acción antagonista alfa y son utilizados en el tratamiento de la migraña por su efecto vasoconstrictor. La sobredosificación o el tratamiento crónico pueden provocar insuficiencia vascular. También pueden presentarse síntomas neurológicos y digestivos¹.

Durante la década de los ochenta se publicaron varios casos de ergotismo en pacientes con dosis habituales de ergotamina que recibían simultáneamente eritromicina, un potente inhibidor del CYP3A4, enzima que utiliza la ergotamina en su metabolismo y que explicaría el mecanismo de esta interacción.

Poco después de la comercialización de ritonavir, inhibidor potente del metabolismo mediado por isoenzimas CYP3A, se publica el caso de un paciente con migraña en tratamiento con ergotamina 1-2 mg/d durante los últimos 5 años, que inició tratamiento con ritonavir 600 mg/12h y a los 10 días presentó síntomas de ergotismo en las extremidades superiores con ausencia de flujo en arterias radial y ulnar en el doppler y neuropatía axonal en ambos ner-

vios medianos y en el nervio radial y ulnar derecho, que dejaron como secuelas paresia de la musculatura interósea, tenar e hipotenar y de los flexores largos de los dedos. Los autores comentan que es el primer caso publicado y que la ficha técnica de ritonavir disponible en aquel momento no contenía información de esta interacción².

Posteriormente, como refleja una publicación de 1999³, se introduce en la información del producto **la contraindicación de tratamiento simultáneo de ritonavir con los derivados del cornezuelo del centeno: ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina. Esta contraindicación también se incluye en las fichas técnicas de los otros inhibidores de la proteasa: indinavir, nelfinavir, saquinavir, lopinavir, fosamprenavir, amprenavir, atazanavir, darunavir y tipranavir.** El inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido **efavirenz también inhibe el isoenzima 3A4 y también con él está contraindicada la administración de ergóticos.**

Prácticamente todos los casos publicados de interacción de ergóticos con inhibidores de la proteasa

se refieren a ergotamina a dosis única de 2 mg o durante menos de 5 días y ritonavir²⁻⁷ en tratamiento crónico a dosis de 400 a 600 mg/12h, aunque también hay algún caso publicado con nelfinavir⁸ indinavir⁹ o la combinación de indinavir y ritonavir¹⁰ o dos inhibidores de la proteasa no especificados¹¹. Seis de los nueve casos publicados eran varones con una mediana de edad de 34 años (rango de 28 a 63 años). Los pacientes presentaron vasoconstricción periférica con distintos síntomas y signos: dolor, palidez, frialdad, cianosis, parestesias, disestesias, claudicación intermitente, calambres nocturnos y ausencia de pulsos en extremidades. El doppler y la arteriografía mostraron espasmo arterial difuso o segmental y signos de estenosis^{3,4,7,9,11}. Varios casos se recuperaron en menos de 15 días^{3,8,9,11}, pero un paciente tardó un año en recuperarse de la neuropatía axonal periférica⁵. Una paciente que presentó además vómitos, diarrea, cefalea, mareo y pérdida reversible de visión entró en coma que se mantenía dos años después⁷. Otro paciente evolucionó a gangrena que requirió amputación tarsometatarsiana⁴. El desenlace fue mortal en un paciente que desarrolló encefalopatía hipóxica isquémica¹⁰.

Interacción de ergóticos y fármacos antiretrovirales en FEDRA

Hasta el 29 de junio de 2009 se habían notificado espontáneamente al Sistema Español de Farmacovigilancia 84 casos de trastornos vasculares en los que uno de los fármacos sospechosos era ergotamina o dihidroergotamina. En 7 notificaciones los pacientes estaban en tratamiento antirretroviral, todos con ritonavir, uno además con lopinavir y otro con indinavir, cuando inician tratamiento con

ergotamina. Presentan vasoespasmo (2), isquemia periférica (3) o isquemia arterial (1); un paciente presentó fiebre, cefalea, disestesia, diarrea, vómitos, estupor y cianosis. Tres pacientes tomaron una única dosis de 1 mg de ergotamina y otro paciente tomó una dosis de 2 mg y los síntomas se presentaron en las 24 horas siguientes; en tres pacientes no se especifican los días de tratamiento. Todos los pacientes se recuperaron en menos de 10 días, excepto uno en el que el

desenlace se desconocía cuando se notificó. Cinco de los casos comunicados se presentaron en hombres; el rango de edad fue de 29 a 59 años, con una mediana de 40 años.

Los pacientes con migraña suelen automedicarse, por lo que se les debe informar de que eviten derivados ergóticos cuando están en tratamiento con medicamentos inhibidores del CYP3A4, como los inhibidores de la proteasa, el efavirenz o los macrólidos.

Bibliografía

- Ruano-Calderon LA. Ergotismo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Rev Neurol. 2005;40:412-6.
- Caballero-Granado FJ. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and ritonavir in an AIDS patient. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:1207.
- Blanche P. Ergotism related to a single dose of ergotamine tartrate in an AIDS patient treated with ritonavir. Postgraduate-Medicine, 1999;75:546-7.
- Liaudet L. Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. BMJ. 1999;318:771.
- Phan TG. Ischaemic peripheral neuritis secondary to ergotism associated with ritonavir therapy. Med J Aust. 1999;171:502-504.
- Vila A. Clinical ergotism induced by ritonavir. Scand J Infect Dis. 2001;33:788-9.
- Pardo-Rey C. Irreversible coma, ergotamine and ritonavir. Clin Infect Dis. 2003;37:72-3.
- Mortier E. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. Am J Med. 2001;110:594.
- Rosenthal E. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and indinavir. JAMA. 1999;281:987.
- Tribble MA. Fatal ergotism induced by an HIV protease inhibitor. Headache. 2002;42:694-5.
- Baldwin ZK. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. J Vasc Surg. 2003;37:676-8.

4

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Seguridad de Insulina glargina (Lantus®) (29/06/2009 y 01/09/2009) 4.1

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha evaluado la posible asociación entre el uso de la insulina glargina (Lantus®) y el desarrollo de cáncer, información procedente de cuatro estudios observacionales. Mientras tanto, la Agencia Española de Medicamentos y PS (AEMPS), a la luz de los datos publicados, avanzó las siguientes conclusiones:

- En el momento actual, esta asociación no puede ser confirmada ni descartada y es necesaria una evaluación detallada no solo de los resultados de los mencionados estudios, sino de toda la evidencia científica disponible.
- La insulina es un tratamiento

eficaz y seguro y no existe evidencia de que cause cáncer. Los resultados de los estudios, en caso de confirmarse, sugieren que determinados análogos de la insulina de duración prolongada podrían estimular el desarrollo de un cáncer ya iniciado.

- No hay evidencia de riesgo en pacientes con diabetes tipo 1, dado que los estudios incluyeron fundamentalmente pacientes con diabetes tipo 2.
- Los análogos de insulina de duración de acción corta no parecen asociarse a este riesgo potencial.

El CHMP ha concluido la revisión de los citados estudios y ha

indicado que, teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas y que los resultados son inconsistentes entre ellos, no se pueden considerar concluyentes para confirmar o descartar la asociación entre el uso de insulina glargina y el desarrollo de cáncer.

En consecuencia, con la información disponible, no se considera necesario adoptar medidas reguladoras o cambios en las recomendaciones de uso de insulina glargina.

La investigación sobre esta asociación continúa; la AEMPS informará a los profesionales sanitarios de cualquier nueva información relevante.

Dextropropoxifeno (Deprancol®): propuesta de suspensión de comercialización en Europa (25/06/2009) 4.2

la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir las siguientes instrucciones:

- **No iniciar nuevos tratamientos** con dextropropoxifeno.
- Revisar el tratamiento analgésico de los pacientes que actualmente utilizan dextropropoxifeno con objeto de **cambiar progresivamente el mismo por otras alternativas** terapéuticas dispo-

nibles. Deben tenerse en cuenta las indicaciones de la ficha técnica sobre la retirada del tratamiento.

- Deprancol® se puede seguir dispensando en las oficinas de farmacia a los pacientes a los que se prescriba este tratamiento **hasta que la AEMPS comunique la fecha de suspensión de comercialización efectiva en España.**

- A todos los pacientes que **acudan a la farmacia** con una prescripción de Deprancol®, se les **informará de la conveniencia de acudir a su médico para que valore la posibilidad de cambiar a un tratamiento alternativo**, dado que va a dejar de estar disponible. Se le ha de advertir de que no debe suspenderlo de forma brusca y sin supervisión médica.

Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones (3/6/09) 4.3

Estudios recientes han puesto de manifiesto que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) podrían reducir la actividad antiagregante de clopidogrel con un mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombótico, en particular de reinfarto o recurrencia de un síndrome coronario agudo. Aunque este incremento de riesgo sería moderado en términos relativos (en torno al 27%), podría tener gran relevancia para la salud pública dada la alta prevalencia del síndrome coronario agudo y el amplio uso de clopidogrel.

Los datos parecen más robustos para omeprazol que para otros IBP, no obstante no se puede descartar este posible efecto para otros IBP diferentes a omeprazol o para otros medicamentos inhibidores del CYP2C19. Es posible, además, que haya otros mecanismos implicados en la reducción de la eficacia de clopidogrel en presencia de IBP.

Otros factores podrían ser también responsables de una reducción del efecto clínico de clopidogrel, ya que existen individuos considerados metabolizadores lentos de clopidogrel que no convierten eficazmente clopidogrel en su metabolito activo.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos está evaluando la información disponible y la incorporación de esta nueva información de seguridad a la ficha técnica de los medicamentos afectados. Adicionalmente, el CHMP considera necesario disponer de mayor información respecto a la inhibición del metabolismo de clopidogrel por otros medicamentos y sobre las implicaciones clínicas de la variabilidad genética de su transformación al metabolito activo.

Entretanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo

siguiente:

- **En pacientes en tratamiento con clopidogrel, se desaconseja el uso de IBP, a menos que se considere estrictamente necesario para prevenir el riesgo de hemorragia digestiva alta, para lo cual deberá realizarse una evaluación individualizada del balance beneficio/riesgo para cada paciente.**
- **Con los datos actualmente disponibles no se puede concluir que alguno de los IBP pueda estar exento de esta posible reducción de la actividad antiagregante de clopidogrel y son necesarios más estudios.**
- **Consultar y seguir las recomendaciones de uso incluidas en las fichas técnicas de Iscover® y Plavix®, disponibles en www.agemed.es**

Las notas informativas completas están disponibles en

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/home.htm>

Puede suscribirse a la información de seguridad en

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados mediante el triángulo amarillo (1)**
- **Para todos los medicamentos**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

(1) <https://sinaem.agemed.es/trianguloamarillo>

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Sº de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios

Sub Gral de Evaluación y Control

D Gral de Ordenación e Inspección

Pº de Recoletos, 14 – 2ª Planta – 28001 MADRID – Tfno. 91 426 92 31/17 – Fax 91 426 92 18

Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Dep. Legal: M-17811-1993

Suscripción gratuita en:

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/adversas.aspx>



Dirección General de Ordenación e Inspección

CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid

