

Índice

1. Hipotiroidismo y medicamentos
2. Alopecia por medicamentos
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>

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

Comité de Redacción:

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

Hipotiroidismo y medicamentos**1****María Moreno García. Especialista en Farmacia Hospitalaria***

El hipotiroidismo es el síndrome que resulta de la disminución de producción y secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) por el tiroides. Esta situación puede estar producida por alteración de la propia glándula tiroidea (primario) o por insuficiente estimulación glandular por la TSH, debido a una afectación hipofisaria (secundario) o hipotalámica (terciario). En casos raros, es producido por una resistencia de los tejidos a las hormonas tiroideas¹.

En España, el hipotiroidismo primario representa el 95% de las insuficiencias tiroideas²; es una enfermedad frecuente, sobre todo en regiones deficitarias de yodo. Afecta al 2-3,5% de las mujeres y al 0,2-0,6% de los varones, elevándose la prevalencia al 11,6% y al 3% respectivamente si se incluye la forma subclínica. Aumenta con la edad, siendo la mediana de diagnóstico de 60 años.

El hipotiroidismo primario generalmente comienza con una ligera disminución de la secreción de T4 que induce un aumento de la TSH. Esta situación produce una mínima disminución de la T4 libre, dentro de los límites de la normalidad, pero provoca un aumento progresivo de la TSH, situación que se conoce como hipotiroidismo subclínico. En estadios posteriores se produce una disminución de la T4 y de la T3 con persistente aumento de la TSH. Estos cambios suelen producirse de forma gradual y progresiva desde el estadio inicial de hipotiroidismo subclínico hasta el hipotiroidismo manifiesto, que podría culminar en el coma mixedematoso, situación extremadamente grave, aunque muy poco frecuente hoy en día^{3,4}.

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo son muy diversas y dependen de la magnitud y del tiempo de evolución del déficit hormonal. La mayoría son debidas al enlenteci-

miento del metabolismo basal y acumulación de ácido hialurónico y otros glucosaminoglicanos en tejido intersticial⁵.

Diversos fármacos pueden producir como reacción adversa una alteración de la función tiroidea. Los más frecuentemente implicados son la amiodarona, los interferones, inhibidores de la tirosina quinasa y el litio. Por ejemplo, en un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos con 1.465 pacientes eutiroides, la prevalencia de trastorno tiroideo fue mayor en pacientes que recibieron amiodarona (150 a 330 mg/día un mínimo de un año) cuando se comparó con placebo (3,7% frente 0,4%)⁶. Además, en revisiones de hipotiroidismo por fármacos también se ha descrito hipotiroidismo asociado a rifampicina, fenitoína o carbamazepina.

Los estudios muestran que generalmente son necesarias varias semanas de tratamiento con el medicamento sospechoso para el desarrollo del hipotiroidismo y se puede producir aunque hayan pasado años desde el inicio del tratamiento; incluso con algunos fármacos, como amiodarona, puede aparecer tras su suspensión⁷. La reacción adversa se suele recuperar tras la retirada del medicamento causante, siempre que no exista un hipotiroidismo previo y que la prueba de anticuerpos antitiroideos no sea positiva⁸.

Dentro de las notificaciones de hipotiroidismo por medicamentos hay que distinguir dos grupos: las faltas de eficacia de hormonas tiroideas indicadas para tratar un hipotiroidismo preexistente (por interacciones con otros fármacos o por problemas de calidad), y los hipotiroidismos que se consideran causados por un medicamento.

Siempre que aparezca o empeore un hipotiroidismo, hay que valorar la

posibilidad de que haya un medicamento implicado.

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE HIPOTIROIDISMO EN ESPAÑA

Hasta el 29 de octubre de 2014 en la base nacional FEDRA se habían registrado 353 casos dentro del término de alto nivel (HLT) "Trastornos de hipofunción tiroidea", que suponen el 0,2% del total de las notificaciones espontáneas registradas. Un 65,2% se notificaron en mujeres, 33,1% en hombres y en un 1,7% el sexo del paciente se codificó como desconocido. El 96,3% de los casos tienen la edad registrada, con una mediana de 57 años (rango de 3 a 93 años); 6 son menores de 18 años.

En las 353 notificaciones se recogen 640 términos preferentes (PT) de reacciones adversas. Los términos notificados se distribuyeron en: hipotiroidismos 340, hipotiroidismos primarios 5, mixedemas 4, hipotiroidismos secundarios 3, y un caso de coma mixedematoso; además figuran 3 hipotiroidismos congénitos, 2 bocios, 4 tiroxinas disminuidas y 2 tirotropinas elevadas en sangre; en un mismo caso puede haber más de un PT del mismo HLT. Se consideraron graves 207 (58,6%) casos, 2 con desenlace mortal.

La media de medicamentos (sospechosos o concomitantes) por notificación es de 2,4 y de 1,2 medicamentos sospechosos respectivamente. Hay 111 principios activos sospechosos de producir trastornos de hipofunción tiroidea, por sí solos o en interacción. La amiodarona es el principio activo más frecuentemente implicado; aparece como sospechoso en 121 (28,1%) casos.

Analizando por grupo terapéutico, se obtiene la tabla 1, teniendo siempre en cuenta que en una misma notificación puede haber más de un medicamento sospechoso, perteneciente o no al mismo grupo terapéutico.

Latencia

En cuanto a la latencia de aparición entre la primera dosis del fármaco y el inicio de la reacción adversa, de 425 cursos de tratamiento, en el primer mes se produjeron 32 (7,5%), entre el primer y tercer mes 47 (11,1%), entre el tercer y sexto mes 48 (11,3%), entre el

sexto y el duodécimo mes 37 (8,7%) y en un tiempo superior al año 46 (11,8%). No se conoce la latencia en 193 cursos (45,4%) y en 22 (5,2%) casos se definió como "meses". En 182 (43,2%) la reacción adversa mejoró con la retirada o reducción de dosis del medicamento sospechoso.

Si nos centramos en los grupos más notificados, las medianas de latencia son: antiarrítmicos 24 días (rango de 4 a 3.595), inmunostimulantes 145 días (rango de 22 a 690), terapia tiroidea 157 días (rango de 2 a 14.479), antineoplásicos 80 días (rango de 1 a 3.240), antimicrobianos 112 días (rango de 2 a 293), antipsicóticos 232 días (rango de 2 a 2.254) y antidepresivos 73 días (rango de 2 a 990).

Evolución

La duración fue de un mes o inferior en 22 (6,3%) de las RAM, entre uno y seis meses en 45 (12,8%) y superior a seis meses en 13 (3,7%) casos; sin conocerse en 271 (77,2%). En cuanto a la evolución, en 148 (42,2%) el paciente se había recuperado cuando se notificó la reacción, 19 (5,4%) seguían en recuperación, 85 (24,2%) no se habían recuperado y en 99 (28,2%) se desconoce la evolución. En 146 (43,2%) de los pacientes constaba que habían requerido tratamiento farmacológico para la RAM.

Errores de medicación y respuesta terapéutica disminuida

Se han notificado 42 casos de hipotiroidismo asociados a hormo-

TABLA 1. Medicamentos sospechosos en las notificaciones espontáneas de hipotiroidismo en FEDRA, por frecuencia de notificación de grupo terapéutico.

GRUPO	FÁRMACO	N
Antiarrítmicos	Amiodarona	121
Inmunostimulantes	Peginterferon alfa (29), interferon alfa (23) y beta (10), filgrastim	63
Terapia tiroidea	Levotiroxina (40), yoduro potásico, tiratricol	42
Antineoplásicos	Sunitinib (18), trastuzumab (4), bezaroteno (4), imatinib (4), pazopanib (2), ciclofosfamida, doxorubicina, fluorouracilo, ipilimumab, metotrexato, paclitaxel, sorafenib, temsirolimus	36
Antimicrobianos	Ribavirina (29), rifampicina (2), isoniazida (2), clindamicina, estreptomina, etambutol, pirazinamida y telaprevir	32
Antipsicóticos	Litio (14), quetiapina (5), clotiapina, olanzapina	21
Antidepresivos	Duloxetina (3), fluoxetina (3), paroxetina (3), venlafaxina (2), mianserina, sertralina	13
Inmunosupresores	Lenalidomida (5), infliximab (2), adalimumab, talidomida	10
Antiepilépticos	Carbamazepina (3), oxcarbazepina (2), pregabalina (2), fenitoína, gabapentina, topiramato, vigabatrina	9
Antitiroideos	Carbimazol (3), tiamazol (3), propiltiouracilo	7
OTROS	Bogas® (2), Inneov®, Myofus®	6
Ansiolíticos	Diazepam (3), clordiazepóxido, lorazepam, sulpirida	4
Hormonas sexuales	Raloxifeno (3), etinilestradiol, norgestimato	4
Desórdenes adictivos	Vareniclina (2), bupropion, carbimida	4
Hipolipemiantes	Atorvastatina (3), pravastatina (2), ezetimiba	4

En negrita los medicamentos en los que figura en su ficha técnica la reacción adversa hipotiroidismo

nas tiroideas. En 28 de ellos se codificó además "Respuesta terapéutica disminuida", siendo el término asociado a hipotiroidismo más notificado. De las 28 respuestas terapéuticas disminuidas, 27 se notificaron con levotiroxina entre el segundo semestre de 2000 y el primer cuatrimestre de 2001, lo que podría sugerir alguna preocupación por la calidad del medicamento en ese periodo. Además, en 1996 se retiraron varios lotes de levotiroxina por supuesta deficiencia de dosificación⁹. En dicho año se notificaron más casos de los habituales con levotiroxina, concretamente 7 (17,5%) de 40 registrados en la base.

Desde 2007 los errores de medicación con daño deben notificarse también como RAM al Sistema Español de Farmacovigilancia. En 5 notificaciones figura un hipotiroidismo como RAM y se ha codificado algún tipo de error de medicación. Una interacción con levotiroxina por no respetar la separación de administración (al menos media hora antes de desayunar, al menos 2 horas antes de tomar medicamentos

que contienen aluminio, hierro o carbonato de calcio y 4-5 horas con resinas de intercambio iónico); otros 2 errores que no afectaban a fármacos con acción sobre el tiroide pero la consecuencia fue un hipotiroidismo y 2 errores con fármacos antitiroideos, uno por falta de monitorización con metimazol y un error por el que se prescribió equivocadamente Neotomizol® (carbimazol).

El hipotiroidismo es una enfermedad potencialmente grave, aunque un porcentaje elevado de casos puedan ser asintomáticos. De hecho, poco más de la mitad de las notificaciones recibidas en España han sido consideradas graves (con criterios de gravedad estandarizados para farmacovigilancia). No obstante, hay que tener en cuenta que el criterio de gravedad "Medicamento significativo" se implementó en la base de datos FEDRA en 2007.

Su potencial gravedad, unido a que es una reacción adversa poco notificada, hace que sea importante seguir notificándola aunque se asocie a medicamentos con los que la reacción ya esté descrita.

Bibliografía

- 1.- Jameson JL, Weetman AP. Trastornos de la glándula tiroidea. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL and Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18 Ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 2911-2939.
- 2.- Fisterra.com: Atención Primaria en la Red. La Coruña: Fisterra.com; 1990- [actualizada el 12 de abril de 2013; acceso 28 de noviembre de 2014]. Álvarez Castro P, Isidro San Juan M^a Luisa, Cordido Carbadillo F. Hipotiroidismo. Disponible en: <http://www.fisterra.com>
- 3.- Brent GA, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 406-39.
- 4.- Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004;363:793-803.
- 5.- Torres Barea I, et al. Hipotiroidismo. Medicine. 2012;11(14):819-26.
- 6.- Vorperian VR, et al. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 1997; 30:791.
- 7.- Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. Thyroid. 2010; 20(7):763-70.
- 8.- Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. Thyroid. 1991; 1:241-248.
- 9.- Boix Montañés A, et al. Sustitución y selección de equivalentes terapéuticos. Farm Hosp 1996; 20: 351-358.

*Revisión realizada en el marco de la Beca de Complemento para Ampliación de Estudios 2014 de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria

2

Alopecia por medicamentos

La alopecia es una pérdida de pelo por alteración del ciclo de crecimiento que se puede manifestar como una pérdida total o parcial. El cuero cabelludo es el que se ve afectado con más frecuencia, pero este trastorno puede afectar a todas las áreas corporales con folículos pilosos.

Para interpretar si una pérdida de cabello se debe a un medicamento es necesario entender el ciclo normal del pelo^{1,2,3}. El folículo piloso tiene tres estadios cíclicos: la fase anágena o de crecimiento activo, que dura de 2 a 8 años y en la que se encuentran el 86% de los folículos pilosos del cuero cabelludo; una breve fase, de unas 4 semanas, de involución del folículo piloso, conocida como catágena, en la que se encuentra un 1% del cabello; y la fase de reposo o telógena, que

dura de 2 a 6 meses, en la que se encuentra el 13% del cabello. Al final de la fase de telógeno el tallo del pelo se desprende y comienza un nuevo crecimiento en el folículo piloso. El cuero cabelludo tiene alrededor de 100.000 folículos pilosos y normalmente se desprenden unos 100 pelos al día. El crecimiento del pelo es relativamente constante, 1 cm por mes.

Entre las técnicas utilizadas para el diagnóstico de la pérdida de pelo se encuentra la prueba del tirón, que consiste en tomar un puñado de 50 o 60 pelos en 3 áreas separadas del cuero cabelludo entre el pulgar e índice y el dedo medio y suavemente deslizar los dedos a lo largo del pelo. Si se desprende más de un 10% (unos 6 pelos) en cada área el test se considera positivo.

La alopecia inducida por medicamentos se puede clasificar en función de la fase en que afecte al folículo piloso: la fase anágena o la fase telógena.

Fase anágena

En el efluvio anágeno, los fármacos producen un cese abrupto de la actividad mitótica de la matriz de células que están en proceso de división y los pelos se caen en días o semanas. La causa más frecuente son los fármacos antineoplásicos, sobre todo los agentes alquilantes (ej. ciclofosfamida, busulfan, carboplatino), los antimetabolitos (ej. metotrexato, fluorouracilo, mercaptopurina, fludarabina), los alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina) y los inhibidores de la topoisomerasa (irinotecan), también pueden provocarla la radioterapia, metales

pesados y la intoxicación con ácido bórico. El grado de pérdida de cabello depende de la vía, la dosis y la pauta del quimioterápico. La hipotermia del cuero cabelludo aplicando frío con un turbante se utiliza para disminuir la alopecia por quimioterapia. El mecanismo de acción propuesto sería por vasoconstricción local, dando lugar a una disminución del flujo sanguíneo a los folículos pilosos. Los resultados son variables en distintos estudios y parece depender del tiempo de hipotermia, de la temperatura y de la quimioterapia usada (mayor eficacia con antraciclinas y taxanos)⁴.

Otros antineoplásicos como los anticuerpos monoclonales cetuximab y las proteínquinas erlotinib, gefitinib e imatinib también producen este tipo de alopecia con una frecuencia entre un 1% y 10%.

Enfermedades autoinmunes como la alopecia areata también actúan en esta fase.

El efecto es generalmente reversible, pero son necesarias varias semanas para que comience el nuevo crecimiento.

Fase telógena

La alopecia en la fase telógena es la más frecuente y conlleva la interrupción del crecimiento del pelo y la conversión de la raíz del pelo de la fase anágena a la fase telógena de reposo, con un aumento del porcentaje de pelos que se encuentran en esta fase. La mayoría de los medicamentos producen alopecia actuando sobre esta fase, pero hay que descartar otras causas como el hipotiroidismo y también el hipertiroidismo; enfermedades sistémicas como la amiloidosis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos linfoproliferativos; enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la dermatomiositis; enfermedades inflamatorias como la psoriasis, la dermatitis seborreica o la dermatitis de contacto; deficiencias de vitamina D y minerales como el zinc o hierro; restricción dietética calórica, proteica y de ácidos grasos, síndromes de malabsorción; hemorragia; parto y estrés psicológico.

El efluvio telógeno por medicamentos se hace evidente a los 2-4 meses de iniciado el tratamiento y el crecimiento se recupera en 2 a 5

meses después de retirar el agente que lo provoca, pero puede llevar de 12 a 18 meses conseguir el efecto cosmético. La interrupción de los anticonceptivos orales también puede causar efluvio telógeno dos o tres meses después de su retirada. La patogénesis sería similar a la pérdida de pelo postparto en la que el efluvio telógeno es una consecuencia de que durante el embarazo permanece en fase anágena un mayor porcentaje de pelo. Otra explicación alternativa es que los contraceptivos orales que contienen antiandrogénos, como la drospiridona o el acetato de ciproterona, pueden detener la alopecia androgénica y que el cese de su ingesta pone de manifiesto una tendencia a la alopecia androgénica previamente no reconocida.

Un caso particular es la alopecia idiopática androgénica, con el patrón característico de recesión de la línea anterior del pelo en los hombres y que en las mujeres puede manifestarse con un adelgazamiento en la parte alta del cuero cabelludo con preservación de la línea anterior. En un primer momento la alopecia androgénica puede presentarse como un efluvio telógeno, antes de que sea visible el patrón de pérdida del pelo. Los fármacos con actividad androgénica, como el danazol, metirapona, los esteroides anabólicos y fármacos como el antagonista de los receptores estrogénicos tamoxifeno pueden producir este problema. Los contraceptivos que contienen una progestina androgénica y la terapia hormonal sustitutiva con altas dosis de progesterona pueden causar efluvio telógeno con o sin patrón de alopecia androgénica.

Los medicamentos que se han asociado con efluvio telógeno son los contraceptivos; los retinoides; los fármacos cardiovasculares: betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, calcioantagonistas como nifedipino y verapamil y el antiaritmico amiodarona; los fármacos psicótropos incluyendo los estabilizadores del ánimo (litio y valproato sódico), los antidepresivos; los hipolipemiantes, los anticoagulantes heparina y warfarina y los antimicrobianos: tuberculostáticos y antiretrovirales.

TABLA 1. Anamnesis para identificar los desencadenantes de la pérdida difusa de pelo

<p>Duración de la pérdida de pelo Pérdida de pelo episódica o continua Estimación del porcentaje de pelo perdido Identificación de los desencadenantes y su relación temporal con la pérdida de pelo Intervención quirúrgica reciente, fiebre, enfermedad, parto, estrés psicológico. Historia de enfermedad crónica, malignización, infección, enfermedad autoinmune, enfermedad renal o hepática Historia de menstruación. Procedimiento de cuidado del pelo Historia dietética y de pérdida de peso Historia familiar de alopecia androgenética, alopecia areata, enfermedad autoinmune, enfermedad tiroides Historia de medicación, incluyendo fármacos no prescritos y derivados de plantas. Historia de radioterapia o de exposición a metales pesados.</p>

Pérdida de pelo cicatricial

Se han descrito algunos casos de liquen planopapilaris del cuero cabelludo asociado con terapias biológicas como los inhibidores del factor de necrosis tumoral etanercept e infliximab, con proteínquinas inhibitoras de la tirosina kinasa como erlotinib y gefitinib y con anticuerpos monoclonales como cetuximab, trastuzumab y panitumab. Las biopsias de estos pacientes eran similares y mostraban foliculitis crónica y perifoliculitis con linfocitos, células plasmáticas y algún eosinófilo o neutrófilo, así como fibrosis perifolicular de la parte superior del folículo, consistente con cicatrización y sugestiva de alopecia cicatricial relacionada con medicamentos.

RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS EN ESPAÑA

Se ha realizado una búsqueda en la base nacional FEDRA de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las notificaciones espontáneas recibidas hasta el 5 de noviembre de 2014 con el término de alto nivel alopecias. Se han recibido 761 notificaciones, 571 (75%) son mujeres, en 9 el sexo es desconocido. La mediana de edad son 56 años, con un rango de 1 a 98 años, en 31 la edad es desconocida. Diecisiete notificaciones son en niños menores de 12

años, y 24 en adolescentes menores de 18 años.

Las alopecias se han codificado como: alopecia (700 casos), alopecia areata (21), alopecia androgénica (12), alopecia difusa (5), alopecia universal (5), alopecia total (1), alopecia en el lugar de aplicación (1), hipotricosis (7) y madarosis (9), en uno de los casos se asoció a cambio de color del pelo. En 270 notificaciones además de la alopecia se notifican otros síntomas. Entre ellos hipertrichosis en dos notificaciones e hirsutismo en una, lo que sugiere hiperandrogenismo. También se notifican otros síntomas como hipotiroidismo en 3 notificaciones, anemia (12), anemia ferropénica (1), déficit de hierro (1), hemoglobina disminuida (3), amenorrea (1), artritis reumatoide (1), hemorragias de distinta localización: cerebral (1), gastrointestinal (1), rectal (1) y vaginal (1) y hematoma (2) que sugieren una causa alternativa, o que el medicamento produzca una reacción adversa que entre sus manifestaciones puede dar lugar a alopecia.

Cuando se realiza la notificación se habían recuperado 318 (42%) pacientes, estaban en recuperación 32 (4%), no se habían recuperado 201 (26%) y el desenlace se desconocía en 210 (27,6%).

Se han considerado sospechosos de la alopecia 1.024 fármacos, en 12 por la interacción de 30 fármacos, en cinco notificaciones por asociación de antineoplásicos, en dos por asociación de interferon o peginterferon con ribavirina.

La latencia se puede calcular en 756 de los 1.024 medicamentos sospechosos. La mediana es de 31 días, con un rango de 0 a cerca de 8 años. Cuando se analiza la latencia por grupos de fármacos que actúan sobre la fase anágena o telógena, la mediana de los 31 fármacos del grupo L01 de antineoplásicos en los que se puede evaluar es de 27 días, con un rango de 0 a 1.920 días y no es diferente a los 31 días con un rango de 0 a 2.867 días de los 716 medicamentos en los que se puede evaluar del resto de grupos terapéuticos, aunque se observa una tendencia a menor latencia en el grupo L01 en el que sólo el 29% de las alopecias se diagnostican después de dos meses frente al 39% con el resto de grupos terapéuticos.

En la tabla 1 se incluyen los subgrupos terapéuticos que se han considerados sospechosos en 10 o más notificaciones (en una notificación puede haber más de un fármaco del mismo grupo terapéutico). El grupo que aparece con una mayor frecuencia son los hipocolesterolemiantes, en concreto la atorvastatina en 53 notificaciones y la simvastatina en 24, con menor frecuencia pravastatina (6) y rosuvastatina (3). Este efecto está recogido en la ficha técnica de todos ellos, excepto para la rosuvastatina. Con los fibratos también se notifica alopecia, con fenofibrato (8) y gemfibrozilo (4).

El segundo grupo terapéutico que aparece con mayor frecuencia es el que contiene a los inhibidores de la bomba de protones: con omeprazol se han recibido 45 notificaciones, con esomeprazol 7, con pantoprazol 3 con lansoprazol 1. También se han recibido con los anti H2 ranitidina (8) y famotidina (2).

En la tabla 2 se recogen los medicamentos que se han notificado en más de 10 notificaciones con el grupo terapéutico al que pertenecen.

En el subgrupo N06 de psicoanalépticos, la distribución de medicamentos es muy amplia, con menos de 10 notificaciones por medicamento. Del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina se han recibido, con escitalopram 7 casos, con fluoxetina

6, con duloxetine 3, con paroxetina 1 y reboxetina 1. Con los antidepresivos tricíclicos, con amitriptilina 5. Con el metilfenidato, también incluido en este grupo, se han recibido 8 notificaciones.

También en el grupo N05 de psicoféuticos la distribución es amplia. Se han recibido notificaciones con los neurolépticos veraliprida (3), risperidona (2), olanzapina (1), aripiprazol (1) y amisulprida (1) y una notificación con las benzodiazepinas bromazepam, alprazolam, y zolpidem.

Dentro del grupo N02 de analgésicos se han recibido notificaciones con los derivados opiáceos tramadol (4), oxicodona (2) y buprenorfina (1) y con el antagonista naloxona (2).

En los menores de 18 años los fármacos más frecuentemente implicados son: el ácido valproico (11), metilfenidato (7), virus del papiloma humano (4) y montelukast (2).

Numerosos medicamentos se han asociado con la aparición de alopecia, por lo que ante su aparición debe realizarse una exhaustiva anamnesis farmacológica, una vez que se excluyan otras causas y comunicarlo a los sistemas de farmacovigilancia a través del programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

TABLA 2. Grupos terapéuticos con los que se han notificado al menos 10 casos.

Subgrupo terapéutico	Literal del subgrupo terapéutico	N
C10	Agentes modificadores de lípidos	108
A02	Fármacos para alteraciones del ácido gástrico	65
L04	Inmunosupresores	58
N03	Antiepilépticos	55
M01	Antiinflamatorios y antireumáticos	51
N06	Psicoanalépticos: antidepresivos, psicoestimulantes y antidemencia	45
M05	Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas	41
J05	Antivirales de uso sistémico	38
L01	Agentes antineoplásicos	36
C09	Agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina	32
L03	Inmunoestimulantes	30
R06	Antihistamínicos sistémicos	17
C07	Betabloqueantes	17
B01	Antitrombóticos	15
G03	Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital	15
P02	Antihelmínticos	13
C08	Bloqueantes de los canales del calcio	13
L02	Antineoplásicos hormonales	12
N05	Psicoféuticos: neurolépticos, hipnóticos y ansiolíticos	11
N02	Analgésicos	11
P01	Antiprotozoarios	10
J02	Antimicóticos sistémicos	10

TABLA 3. Medicamentos con los que se han comunicado al menos 10 notificaciones de alopecia.

Subgrupo Terapéutico	Fármaco	N
C10	Atorvastina	53
A02	Omeprazol	45
C10	Simvastatina	24
J05	Ribavirina	21
N03	Valproato	17
M05	Ranelato de estroncio	17
L04	Leflunomida	16
L03	Peginterferon	15
L04	Infliximab	14
L03	Interferon	14
P02	Albendazol	13
M01	Celecoxib	11
C08	Amlodipino	11
C09	Hidroclotiazida	11
M05	Alendronato	11
L01	Metotrexato	11
L04	Etanercept	10
C09	Enalapril	10
N03	Carbamazepina	10
B01	Acenocumarol	10

Bibliografía

1. Lee A, Thomson. Drug-induced skin reactions en Adverse Drug Reactions, 2nd edition Pharmaceutical Press 2006.
2. Patel M, Harrison S, Sinclair R. Drugs and Hair Loss. Dermatol Clin 31 (2013) 67-73.
3. Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: Its triggers and management Cleve Clin J Med 2009;76(6):361-367.
4. Grevelman EG(1), Breed WP. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. Ann Oncol. 2005 Mar;16(3):352-8.

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Micofenolato mofetilo y sódico: riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha encontrado que el micofenolato mofetilo y sódico en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establece las siguientes recomendaciones:

- Determinar las inmunoglobulinas séricas a los pacientes en tratamiento con micofenolato que desarrollen infecciones recurrentes. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, valorar la acción clínica más apropiada.

- Monitorizar lo más precozmente posible a aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea.

OLIMEL/PERIOLIMEL – Errores de medicación: recordatorio acerca de la importancia de una correcta preparación y administración

El Titular de Autorización de Comercialización (TAC), de acuerdo con la AEMPS, ha difundido en una carta a los profesionales sanitarios que:

- Se han notificado errores de medicación durante el uso de la nutrición parenteral Olimel/PeriOlimel relacionados con la falta de "activación" (mezclado) o con una "activación" incompleta de los compartimentos de la bolsa, u otros

tipos de errores de medicación, tales como velocidad de infusión excesiva o vía de administración incorrecta que pueden dar lugar a reacciones adversas graves tales como hiperglucemia, manifestaciones de sobredosificación o reacciones en el punto de inyección debidas a la extravasación del producto.

- Se deben seguir cuidadosamente las instrucciones para la preparación y la administración de Olimel/PeriOlimel.

- Las formulaciones de Olimel deben administrarse solo por vía intravenosa central. Únicamente PeriOlimel N4E puede ser administrada también por vía intravenosa periférica.

Ustekinumab (Stelara®): riesgo de dermatitis exfoliativa y exfoliación de la piel

En raras ocasiones, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa en pacientes con psoriasis que estaban siendo tratados con ustekinumab. Adicionalmente, se informa de que se han notificado casos poco frecuentes de exfoliación de la piel sin otros síntomas de dermatitis exfoliativa.

Los síntomas de dermatitis exfoliativa pueden no diferenciarse de los de la psoriasis eritrodérmica, que los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar como parte del curso natural de su enfermedad.

Si un paciente desarrolla estos síntomas, hay que tratarlo inmediatamente e interrumpir la administración de ustekinumab si se sospecha que el cuadro ha sido causado por el

medicamento.

Advertir a los pacientes que deben estar atentos por si apareciesen estos síntomas e informar a su médico.

Eligard® (leuprorelina): falta de eficacia clínica debida a errores durante el proceso de reconstitución y administración del medicamento

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 hormonodependiente.

Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia varios casos de falta de eficacia clínica asociada a errores durante el proceso de reconstitución y administración de Eligard. En todos los pacientes se produjo un incremento de los niveles séricos de testosterona por encima de los valores de castración médica (≤ 50 ng/dl) y/o de los niveles de PSA.

Eligard se suministra en dos jeringas cuyo contenido debe ser mezclado hasta su completa homogeneización, 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:

- Para asegurar la eficacia clínica de Eligard es necesario seguir todos los pasos detallados en la ficha técnica y prospecto para su reconstitución.

- La reconstitución solo puede llevarse a cabo si el medicamento está a temperatura ambiente.

- En caso de dudas respecto a una administración adecuada, 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.

Ivabradina (Corlentor®, Procoralan®): restricciones de uso en pacientes con angina de pecho crónica estable

La ivabradina está indicada en el tratamiento de insuficiencia cardíaca y los síntomas de angina de pecho crónica estable.

Tras la finalización y revisión de los resultados del ensayo clínico SIGNIFY, el PRAC ha concluido:

- La ivabradina no tiene efectos beneficiosos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

- El estudio SIGNIFY muestra un incremento pequeño pero significativo de riesgo cardiovascular (variable compuesta por muerte cardiovascular e IAM no mortal), en pacientes con angina de pecho sintomática.

- El análisis agregado de los resultados de los ensayos clínicos indica un incremento del riesgo de aparición de fibrilación auricular.

- El balance beneficio-riesgo de ivabradina en angina de pecho crónica estable se mantiene favorable como tratamiento sintomático si se siguen las condiciones de uso que se incluirán en la ficha técnica.

Basado en las medidas propuestas por el PRAC la AEMPS recomienda:

- Iniciar tratamiento solo si la frecuencia cardíaca en reposo del paciente es de al menos 70 lpm, con una dosis de inicio no superior a 5 mg dos veces al día (2,5 mg cada 12h en pacientes mayores de 75 años).

- Si el paciente permanece sintomático después de 3 o 4 semanas de

tratamiento, la dosis inicial se tolera bien y la frecuencia cardíaca en reposo es de al menos 60 lpm, se puede incrementar a 7,5 mg cada 12h, que es la dosis máxima de mantenimiento.

- Suspender el tratamiento si los síntomas de angina no mejoran después de 3 meses. También valorar la suspensión si la mejoría de los síntomas es limitada y no hay una disminución clínicamente significativa de la frecuencia cardíaca.

- Monitorizar la frecuencia cardíaca antes del inicio de tratamiento y después de cambios de la dosis.

- En caso de fibrilación auricular, interrumpir el tratamiento.

- No utilizar ivabradina en combinación con diltiazem o verapamilo en ninguna de sus indicaciones.

Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación

El PRAC ha revisado los nuevos trabajos publicados que indican la asociación de ácido valproico con alteraciones en el desarrollo en niños expuestos intraútero.

- El riesgo ya conocido de que aparezcan malformaciones congénitas en niños nacidos de madres que tomaron ácido valproico en monoterapia durante el embarazo es del 10,73% (95% CI: 8,16-13,29) frente al 2-3% de la población general. Las malformaciones más comunes son: defectos del tubo neural, dismorfia facial, paladar hendido y labio leporino, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y anomalías múltiples con afectación de varios órganos y sistemas.

- El ácido valproico puede provocar trastornos en el desarrollo físico o en el neurodesarrollo de los niños expuestos intraútero. No se conoce el periodo gestacional de riesgo. En distintos estudios, hasta un 30-40% de preescolares con exposición intrauterina a valproico presentaban algún trastorno en el desarrollo temprano como retraso al caminar y hablar, problemas de memoria, dificultad en

el habla y el lenguaje y menor cociente intelectual.

- Ambos riesgos son dependientes de la dosis.

- También puede existir un incremento del riesgo de presentar autismo infantil y otros trastornos del espectro autista.

- Datos limitados sugieren que estos niños podrían tener un mayor riesgo de desarrollar trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

En base a estos resultados la AEMPS recomienda:

- No administrar ácido valproico ni a niñas, ni a mujeres con capacidad de gestación ni a mujeres embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maniacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.

- Utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

- Informar a las mujeres en tratamiento que en caso de embarazo no deben suspender la medicación sin consultar previamente a su médico.

- Si una mujer se quedase embarazada se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y los riesgos, considerándose otras alternativas terapéuticas. Si finalmente se decidiese continuar con el tratamiento:

- Utilizar la menor dosis eficaz, fraccionándola en varias tomas a lo largo del día. Preferiblemente se utilizarán formulaciones de liberación prolongada.
- Se iniciará precozmente la monitorización prenatal para vigilar el desarrollo del feto.
- Se informará al pediatra y profesional de enfermería encargados de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

Las notas informativas completas están disponibles en:

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>

http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm

Puede suscribirse a la información de seguridad en:

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

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos de especial seguimiento, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**
- **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

Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Sub Gral de Evaluación y Control
D Gral de Ordenación e Inspección

C/ Espronceda, 24 - 4ª Planta - 28003 MADRID - Tfno. 91 370 2809/17 - Fax 91 335 2560
Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

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

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>

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.