



Índice

1. Suicidio asociado a fármacos
2. Clúster de notificación de reacciones locales con la vacuna Infanrix®, en niños de 4 años de edad, en la Comunidad de Madrid
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 3.1. Pergolida: riesgo de valvulopatía (10 de noviembre de 2004)
 - 3.2. Fallo multi-orgánico y vacuna de fiebre amarilla (28 de Octubre de 2004)
 - 3.3. Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®) (30 de septiembre de 2004)
 - 3.4. Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral (27 de julio de 2004)

Suicidio asociado a fármacos

1

Según estimaciones de la OMS, en el año 2000 hubo aproximadamente un millón de suicidios, la mayoría en varones, y entre 10 y 20 millones de personas realizaron un intento, siendo una de las tres primeras causas de muerte entre los 15 y los 34 años de edad. Mientras que hasta hace poco tiempo predominaba en los ancianos (en España sigue siendo así), actualmente en un tercio de los países predomina en jóvenes, tanto en términos absolutos como relativos. Las tasas de suicidio en España se han ido incrementando progresivamente pasando de un 5,4/10⁵ en los años 50 a 8,4 en el año 2000, con una relación entre varones y mujeres constante de 3 a 1¹. Entre 1999-2003 en España se registraron 11.681 tentativas de suicidio, datos probablemente infravalorados por recoger únicamente los casos con procedimientos judiciales. En concreto, en la Comunidad de Madrid (con una de las tasas más bajas del territorio nacional), en el año 2003 se registraron 124 intentos de suicidio, 108 consumados (77% varones). En nuestro país en el año 2003 ninguno de los casos de intento de suicidio se produjo en menores de 12 años, y 49 (2,2%) tenían entre 13 y 19 años².

Estamos, por tanto, ante un acontecimiento adverso muy poco frecuente en la población general (pese a su gran impacto social), por lo que para estudiar posibles factores de riesgo, incluidos los fármacos, sería necesario incluir en los estudios un elevado número de personas.

El papel de los medicamentos como posibles inductores de la aparición de ideación suicida se ha puesto de actualidad en relación con la reciente alerta sobre el empleo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en niños y adolescentes. La desfavorable relación beneficio-riesgo de paroxetina, citalopram, sertralina y venlafaxina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, puesto que los ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo no han demostrado eficacia y sugieren un aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida, ha motivado la emisión de una nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios³ (que se reproduce en el número anterior del boletín RAM), que ha generado un amplio debate incluso en los medios de comunicación general. Su posición ha sido confirmada en la última nota de la Agencia Europea del Medicamento⁴, que insiste en que en el momento actual ninguno de los inhibidores selectivos de la recaptación de aminas está aprobado en Europa para el tratamiento de la depresión ni de la

ansiedad en niños y adolescentes, y revisa los datos disponibles de los distintos fármacos en este grupo de edad.

A continuación se revisan algunos de los fármacos que se han asociado con un incremento en el riesgo de suicidio.

Desde hace tiempo se conoce la posibilidad de aparición de casos de ideación suicida e intentos de suicidio en pacientes en tratamiento con interferón alfa asociado o no a ribavirina^{5,6}. En un estudio observacional descriptivo en 55 pacientes con hepatitis C crónica con un seguimiento de 24 semanas, se observó que el 27% de los pacientes (15/55) presentaron ideación suicida antes de iniciar tratamiento con interferón y el 43% (18/42) la presentaron tras instaurarse tratamiento con este fármaco⁷. En las fichas técnicas de los interferones (alfa 2a y 2b, pegilados o no, y beta 1a y 1b) se hace referencia a que el tratamiento con interferones puede desencadenar reacciones adversas psiquiátricas graves, como depresión, ideas de suicidio, intento de suicidio o suicidio, en pacientes con o sin enfermedad psiquiátrica previa. Se recomienda precaución si existen antecedentes de depresión, examinar periódicamente a los pacientes para detectar indicios de depresión, y advertirles de esta posibilidad y de que deben consultar inmediatamente en caso de que aparezcan síntomas sugerentes⁸. En la Ficha Técnica de ribavirina se hace mención a la posibilidad de aparición de estos problemas en el tratamiento combinado con interferón y además, tanto en ésta como en la de peginterferón alfa 2b se refleja que en un ensayo clínico el 1,2% de los pacientes tratados con interferón, solo o en combinación con ribavirina, comunicaron durante el tratamiento acontecimientos psiquiátricos con amenaza para la vida, incluyendo ideación suicida e intento de suicidio⁸.

La mefloquina puede producir síntomas psiquiátricos, entre otros depresión, y también se han descrito casos aislados de ideación suicida y suicidio, aunque no ha podido establecerse relación causal con la administración del fármaco. Para minimizar la posibilidad de que se produzcan este tipo de efectos adversos, no se recomienda utilizar mefloquina en la profilaxis del paludismo en pacientes con depresión activa o antecedentes de depresión reciente, trastorno de ansiedad generalizado, psicosis, esquizofrenia, u otros trastornos psiquiátricos mayores, y debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes depresivos no recientes⁹. Además se recomienda comenzar el tratamiento 2-3 semanas antes del

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Dirección General de Farmacia y P.S.

P.º Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID
Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18
Correo Electrónico cfv.cm@salud.madrid.org
<http://www.madrid.org/sanidad/medicamentos>

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

viaje, de tal forma que se pueda detectar la reacción adversa antes de iniciarlo, puesto que en muchos casos los síntomas psiquiátricos aparecen tras las primeras dosis¹⁰.

En la Ficha Técnica de la isotretinoína⁸ figura entre sus reacciones adversas la posibilidad de aparición de tentativa de suicidio o suicidio, con una frecuencia inferior a 1/10⁴. Dos estudios de cohorte poblacional retrospectivos, no encontraron incremento de riesgo de depresión, suicidio, ni otros trastornos psiquiátricos en pacientes con acné tratados con isotretinoína respecto a los tratados con antibióticos¹¹, aunque se han criticado aspectos metodológicos¹². Por otra parte, se estima que el 30-50% de las personas con acné de entre 12 y 20 años presentan alteraciones psicológicas en relación con su enfermedad¹¹, por lo que la controversia se mantiene¹³.

Se ha discutido la posibilidad de que diferentes antihipertensivos puedan inducir depresión y suicidio, aunque los resultados de los estudios han sido contradictorios¹⁴⁻¹⁷. En un estudio transversal ecológico¹⁸ se analizó la correlación de las tasas de consumo de los diferentes grupos de fármacos cardiovasculares (diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA), hipolipemiantes, AAS a dosis bajas, nitratos y glucósidos cardiacos) con las tasas de suicidio en cada uno de los 152 diferentes municipios de Suecia, encontrando que, excepto para los IECA, las tasas de uso del resto se correlacionaban significativamente con las de suicidio; tras ajustar por las diferencias de uso de los otros fármacos cardiovasculares, sólo los calcioantagonistas se correlacionaban significativamente con las tasas de suicidio. En la misma publicación, para comprobar la hipótesis generada por los datos anteriores, figura un estudio de cohortes retrospectivo en un único municipio de 20.000 habitantes en el que se comparó el número de suicidios en pacientes tratados con calcioantagonistas (5/617) y con otros antihipertensivos

(4/2780), encontrando una diferencia significativa de riesgo en el periodo estudiado¹⁸, trabajo criticado, entre otros motivos, por no haberse controlado importantes factores de confusión^{14,17}. No ha sido confirmado en un estudio caso-control anidado en una cohorte, realizado en Inglaterra con la base de datos informatizada de investigación de los médicos generales británicos (GPRD)¹⁹. En otro estudio de cohorte de base poblacional, realizado en Dinamarca, uniendo bases de datos, se compararon las tasas de suicidio en pacientes en tratamiento con betabloqueantes, calcioantagonistas e IECA con las esperadas, considerando como tales las de la población general; se encontró un incremento significativo en el riesgo de suicidio en los que recibieron betabloqueantes (mayor cuanta mayor liposolubilidad), y un ligero incremento sin alcanzar significación estadística en los que recibieron calcioantagonistas o IECA¹⁴.

También ha sido discutida la posible asociación de los niveles bajos de colesterol con el riesgo de suicidio y de intento de suicidio^{20,21}, y el papel de los fármacos hipolipemiantes²². En un meta-análisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados con grupo control, diseñados para evaluar los efectos del tratamiento de la hiperlipemia sobre eventos clínicos y mortalidad, no se encontró un incremento significativo en las muertes violentas, por suicidio o por accidente, en los pacientes asignados a los grupos de intervención en comparación con los controles²³. Un reciente estudio caso-control anidado en una cohorte de pacientes, realizado con la GPRD, tampoco encontró asociación entre el empleo de estatinas y otros hipolipemiantes y un incremento del riesgo de depresión o suicidio²⁴.

En un estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional realizado en Canadá en el que se estratificó según el uso de antidepresivos, se encontró que los que no utilizaban antidepresivos tenían mayor riesgo de intento de suicidio si utilizaban benzodiazepinas, antipsicóticos o si tenían historia previa de tratamiento por abuso de alcohol o

fármacos²⁵. En un meta-análisis de ensayos clínicos con alprazolam en el tratamiento de pacientes con depresión mayor no se encontró que su uso modificara significativamente el riesgo de suicidio²⁶. En la Ficha Técnica de alprazolam y en general de las benzodiazepinas figura que estos fármacos no deben usarse solos para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión por el posible riesgo de suicidio⁸.

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la depresión, es más alto en las primeras etapas de la recuperación y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa, y así consta en las fichas técnicas de los antidepresivos. Sin embargo, la controversia respecto a si los ISRS incrementan el riesgo de suicidio, surgió al poco tiempo de comercializarse y todavía persiste^{27,28}. Ya se ha comentado anteriormente los problemas en niños, mientras que en población adulta diferentes estudios han proporcionado resultados discordantes. En un estudio observacional transversal se encontró un riesgo mayor de autolesión en pacientes tratados con ISRS respecto a los tratados con tricíclicos²⁹. Sin embargo, en Suecia se observó un descenso en el número de suicidios a partir de la introducción de los ISRS en el mercado³⁰ y en un estudio caso-control, realizado con la base de datos GPRD no se encontraron diferencias en el riesgo de suicidio entre los tratados con amitriptilina, fluoxetina o paroxetina comparados con dotiepinina, los antidepresivos más utilizados en el Reino Unido³¹.

En FEDRA hasta el 19 de Noviembre de 2004 están recogidas 108 notificaciones espontáneas (comunicadas directamente mediante tarjeta amarilla, a través de los titulares de la autorización de comercialización o recogidas de casos publicados y no comunicados previamente) de intento de suicidio, tendencia suicida o suicidio, el 24% mortales. La edad media es de 44,2 años (DE:17,7, Rango:14-87), el 50% mujeres. En los casos mortales la edad es similar, pero predominan los varones (77%).

Tabla I.
Número de notificaciones por fármaco e información contenida en Ficha Técnica española.

Principio Activo	N	FT	Principio Activo	N	FT	Principio Activo	N	FT
FLUOXETINA	20	NO (GRUPO)	OLANZAPINA	8	NO	CLORAZEPATO	6	NO (GRUPO)
VENLAFAXINA	8	SI (GRUPO)	RISPERIDONA	7	NO	LORAZEPAM	4	NO (GRUPO)
SERTRALINA	2	SI (ENFERMEDAD)	ZIPRASIDONA	4	NO	ALPRAZOLAM	3	NO (GRUPO)
CITALOPRAM	2	SI (GRUPO)	ZUCLOPENTIXOL	2	NO	DIAZEPAM	2	NO (GRUPO)
PAROXETINA	1	NO	CLORPROMAZINA	2	NO	MEPROBAMATO	1	n.d.
			QUETIAPINA	1	NO	BROMAZEPAM	1	NO (GRUPO)
INTERFERON ALFA	10	SI	FLUFENAZINA	1	NO	FLUNITRAZEPAM	2	NO (GRUPO)
INTERFERON BETA	4	SI	AMISULPRIDA	1	NO	LORMETAZEPAM	1	NO (GRUPO)
PEGINTERFERON ALFA 2B	3	SI				ZOLPIDEM	1	NO (GRUPO)
PEGINTERFERON ALFA 2A	1	SI	LAMOTRIGINA	3	NO (ENFERMEDAD)			
RIBAVIRINA	6	SI	VALPROICO ACIDO	2	NO	CLOMIPRAMINA	3	NO (ENFERMEDAD)
INDINAVIR	2	NO	TOPIRAMATO	2	SI	AMITRIPTILINA	2	NO (ENFERMEDAD)
ZALCITABINA	1	NO	CLONAZEPAM	2	SI	MAPROTILINA	1	n.d.
RITONAVIR	1	NO	VIGABATRINA	1	SI	MIRTAZAPINA	1	NO (ENFERMEDAD)
LOPINAVIR	1	NO	VALPROMIDA	1	n.d.	TRAZODONA	1	n.d.
LAMIVUDINA	1	NO	OXCARBAZEPINA	1	NO	BUPROPION	2	SI
EFAVIRENZ	1	SI	GABAPENTINA	1	NO	MOCLOBEMIDA	1	NO (ENFERMEDAD)
			FENOBARBITAL	1	NO			
MEFLOQUINA	1	Medicamento Extranjero	CARBAMAZEPINA	1	NO			

n.d.: no disponible en página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (fecha de consulta 1 de diciembre de 2004)

Los diagnósticos presentes con mayor frecuencia son: depresión/síndrome maniaco-depresivo en 28, esquizofrenia/psicosis (excluida maniaco-depresiva) en 19, hepatitis en 11, ansiedad en 6, trastorno obsesivo-compulsivo en 4, alteraciones del sueño en 4, trastornos de la personalidad en 4 y esclerosis múltiple en 4.

Los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados como sospechosos son: Otros antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de aminas) en 34 notificaciones, neurolepticos en 25, tranquilizantes en 17, hipnóticos en 3, inmunomoduladores en 17, antiepilépticos en 11, antivirales sistémicos en 10 y antidepresivos tricíclicos y afines en 6. Los principios activos considerados como sospechosos de los principales grupos de fármacos implicados quedan reflejados en la Tabla I. En ella también figura si el riesgo de suicidio consta en la Ficha Técnica del fármaco, si en la misma se hace referencia a un riesgo global del grupo farmacológico al que pertenece (GRUPO), o si se advierte del riesgo de suicidio inherente a la enfermedad para la que está indicado (ENFERMEDAD)⁸.

Los fármacos que más frecuentemente aparecen en FEDRA asociados a suicidio o ideas de suicidio tienen acción sobre el SNC, o están indicados para enfermedades con las que se ha descrito un mayor riesgo de suicidio, como depresión, esquizofrenia, epilepsia o esclerosis múltiple, aunque en muchas ocasiones esto no se refleja en la Ficha Técnica. Destacan los inmunomoduladores porque el 47% de las notificaciones en las que figuran como sospechosos fueron mortales.

Conviene recordar que no sólo los intentos de suicidio, consumados o no, sino también la ideación suicida es una reacción adversa grave puesto que puede poner en peligro la vida, por lo que cualquier sospecha en este sentido debe ser comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. OMS. www.who.int/mental_health/prevention/suicide (fecha de consulta: 19/11/2004)
2. Estadísticas del suicidio en España. En: <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi> (fecha de consulta: 22/11/2004)
3. Nota Informativa 2004/06. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. En: http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_serotonina.htm
4. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/19257004en.pdf> (fecha de consulta: 10/12/2004)
5. Ademmer K et al. Suicidal Ideation With IFN- α and Ribavirin in a Patient With Hepatitis C. *Psychosomatics* 2001; 42: 365-367.
6. Dieperink E et al. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000; 157:867-76.
7. Dieperink E et al. Suicidal ideation during interferon- α 2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *General Hospital Psychiatry* 2004; 26:237-40.
8. Fichas Técnicas. En: <http://sinaem.agemed.es:83/presentation/principal.asp> (fecha de consulta: 1/12/2004)
9. Lariam®. Physician's Desk Reference (PDR). Versión electrónica. MICROMEDEX® Healthcare Series Vol. 122, expires 12/2004.
10. International travel and health. Malaria, en: http://www.who.int/ith/chapter07_02.html#8 (fecha de consulta 8/11/2004).
11. Jick SS et al. Isotretinoin Use and Risk of Depression, Psychotic Symptoms, Suicide, and Attempted Suicide. *Arch Dermatol* 2000;136:1231-36.
12. Wysowsky DK. Methodological Limitations of the Study "Isotretinoin Use and Risk of Depression, Psychotic Symptoms, Suicide, and Attempted Suicide". *Arch Dermatol* 2001;137:1102.
13. Bremner JD. Does isotretinoin cause depression and suicide? *Psychopharmacol Bull* 2003; 37: 64-78.
14. Sørensen HT et al. Risk of suicide in users of β -adrenoceptor blockers, calcium channel blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 313-8.
15. Dunn NR et al. Cohort study on calcium channel blockers, other cardiovascular agents, and the prevalence of depression. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 230-233.
16. Gerstman BB et al. The incidence of depression in new users of betablockers and selected antihypertensives. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:809-15.
17. Kizer JR et al. The Calcium-Channel Blocker Controversy: Historical Perspective and Important Lessons for Future Pharmacotherapies. An International Society of Pharmacoeconomics and Drug Safety 2000; 9:25-36.
18. Lindberg G et al. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ* 1998; 741-5.
19. Gasse C et al. Risk of suicide among users of calcium channel blockers: population based, nested case-control study. *BMJ* 2000; 320: 1251.
20. Zureik M et al. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study I. *BMJ* 1996; 313:649-51.
21. Garland M et al. Total serum cholesterol in relation to psychological correlates in parasuicide. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 77-83.
22. Law MR et al. NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994;308:373-379
23. Muldoon MF et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001; 322: 11-15.
24. Yang C-C et al. Lipid-Lowering Drugs and the Risk of Depression and Suicidal Behavior. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1926-32.
25. Neutel CI et al. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Annals of Epidemiology* 1997; 8: 568-74.
26. Jonas JM et al. Alprazolam and Suicidal Ideation: a Meta-analysis of controlled Trials in the treatment of depression. *J Clin Psycho pharmacol* 1996; 16: 208-11.
27. Healy D et al. Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 331-7.
28. Lapierre YD. Suicidality with selective serotonin reuptake inhibitors: valid claim? *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 340-7.
29. Donovan S et al. Deliberate self-harm and antidepressant drugs. Investigation of a possible link. *Br J Psychiatry* 2000; 177:551-6.
30. Carlsten A et al. Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoeconomics and drug safety* 2001; 10: 525-30.
31. Jick H et al. Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviours. *JAMA* 2004;292: 338-43.

Clúster de notificación de reacciones locales con la vacuna Infanrix®, en niños de 4 años de edad, en la Comunidad de Madrid

2

Antecedentes

Desde el mes de marzo de 2004 en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid se viene detectando un incremento del número de notificaciones de reacciones adversas locales en niños de 4 años vacunados con Infanrix® (toxoides tetánico, toxoides diftérico, antígenos de *Bordetella Pertussis*).

Ya en febrero de 2001 se detectó un importante incremento de la notificación de reacciones adversas locales en la dosis de recuerdo de los 18 meses, pasando de 0 de 44.646 vacunados en el año 2000 a 16 de 49.700 en el 2001, descartándose entonces un posible error programático o de calidad.

Agradecemos la colaboración de los profesionales sanitarios que han contribuido con sus notificaciones y con su participación en la encuesta a la evaluación de esta señal.

Métodos

Se han analizado las notificaciones de reacciones locales tras vacunación con Infanrix® ocurridas entre el 1 de enero y 31 de agosto de 2004, recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid antes del 1 de septiembre de 2004. Se ha analizado la evolución de la notificación en niños de 4 años frente a los de 18 meses, extensión de la reacción, lotes y Centros de Salud implicados.

Además entre el 22 y el 23 de junio se envió una encuesta a los notificadores de 12 Centros de Salud que habían notificado entre enero y el 15 de junio de 2004 sospechas de reacciones adversas en niños vacunados con Infanrix®. En la encuesta se solicitaba: la fecha de nacimiento, fecha de vacunación en la dosis de refuerzo correspondiente a los 18 meses, antecedentes de reacciones adversas locales en la administración de 18 meses y número de niños de 4 años vacunados de enero al 15 de junio.

Resultados del análisis de las notificaciones recibidas

Desde el 1 de enero de 2004 hasta el 31 de agosto de 2004 en la Comunidad de Madrid se han recibido 81 notificaciones de reacciones locales en niños de 4 años, frente a 23 notificaciones en la vacunación de los 18 meses. En el caso de la dosis de 4 años significa 13 veces más notificaciones que en todo el año 2003 frente a un incremento de 2 veces en el número de notificaciones en la administración a los 18 meses de edad. En la Figura 1 aparece reflejada la evolución de la notificación en ambos grupos de edad.

En las 79 notificaciones en las que consta el lote, están implicados 13 lotes diferentes con una frecuencia que oscila entre 1 a 22 notificaciones, tal y como puede verse en la Figura 2.

Las notificaciones proceden de 9 áreas sanitarias diferentes enviadas desde 20 Centros de Salud y de un centro privado. No predomina ningún lote en las

notificaciones de cada área o Centro de Salud, tal y como se aprecia en la Figura 3. El mayor número de notificaciones se reciben del área sanitaria 6, aunque es el único centro del área sanitaria 5 el que más ha notificado; en este centro hay cuatro lotes implicados y han utilizado distintos tipos de agujas, el porcentaje de niños en los que se notifican reacciones locales es de un 13,7% y son principalmente reacciones locales de más de 5 cm.

En el período de 1 de enero de 2004 a 15 de junio de 2004 se han vacunado 1.162 niños de 4 años de edad con Infanrix® en los 11 Centros de Salud encuestados, de los que se han comunicado al Centro de Farmacovigilancia 61 reacciones locales. La frecuencia de notificación de sospechas de reacciones locales con Infanrix® es de 5,01% y oscila en los Centros entre el 0,95% y el 48,10% de los niños vacunados.

De las 62 notificaciones comunicadas en este período, la reacción local es de diámetro > 5 cm en 28 (45%), de 2 a 5 cm en 15 (24%), < de 2 cm 1 (2%), en 18 (29%) no consta el tamaño de la reacción. El Centro de Salud que notifica reacciones locales con más frecuencia, 48% de los niños vacunados, comunica reacciones de 2 a 5 cm en el 77% de los casos y >5 cm en el 8% de las notificaciones.

Resultados de la encuesta

A la encuesta respondieron 9 Centros de Salud. Se aporta información completa de 39 niños. Dos de los Centros de Salud que no respondieron a la encuesta aportaron la información de número de niños vacunados en el período entre el 1 de enero y el 15 de junio.

La fecha de nacimiento en las 39 notificaciones está comprendida entre el 29 de junio de 1999 y el 5 de julio de 2000. La vacunación de los 18 meses de edad se realizó entre los 17 meses y 5 días y los 19 meses y 23 días y la vacunación de los cuatro años entre los 3 años y 10 meses y 4 años y 8 meses y medio. Rango intercuartílico 3,99-4,11.

En 30 (77%) constaba en la historia clínica que no había habido ningún tipo de reacción local en la administración de los 18 meses, en 2 (5%) que habían presentado reacción local y en 7 (18%) no se pudo recuperar dicha información.

Discusión y conclusiones

La dispersión de áreas sanitarias y lotes, junto con la edad real de administración de la 4ª y 5ª dosis de Difteria-Tétanos-Pertussis acelular (DTPa) permiten descartar un problema de lote, un error programático o una hiperinmunización.

En la Comunidad de Madrid, desde agosto de 1999, se utilizan vacunas combinadas que incluyen *Pertussis* acelular en las inmunizaciones de 2, 4, 6, 18 meses y 4 años. El incremento del número de notificaciones en la Comunidad de Madrid de reacciones adversas locales en la dosis de recuerdo administrada a los 4 años con vacuna de difteria, tétanos y *Pertussis* acelular coincide con la administración de esta vacuna a niños de 4 años que por primera vez han seguido todo el calendario de vacunación con el componente *Pertussis* acelular.

Figura 1.

Evolución temporal del nº de notificaciones de sospechas de reacciones adversas locales con DTPa, 18 meses frente a 4 años de edad. Hasta 31/8/04

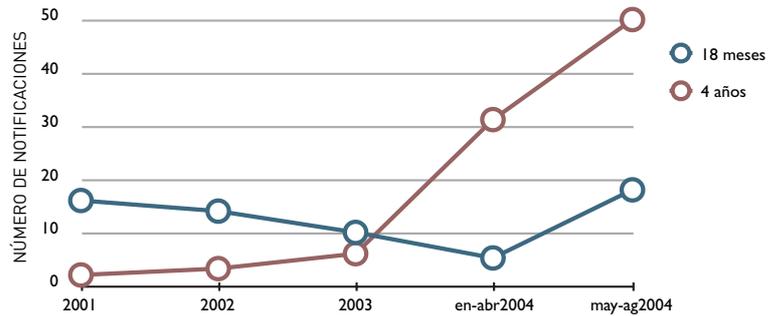


Figura 2.

Notificaciones con Infanrix®, 4 años. Lotes que se han visto implicados en las sospechas de reacciones locales (1/1/04 hasta 31/8/04)

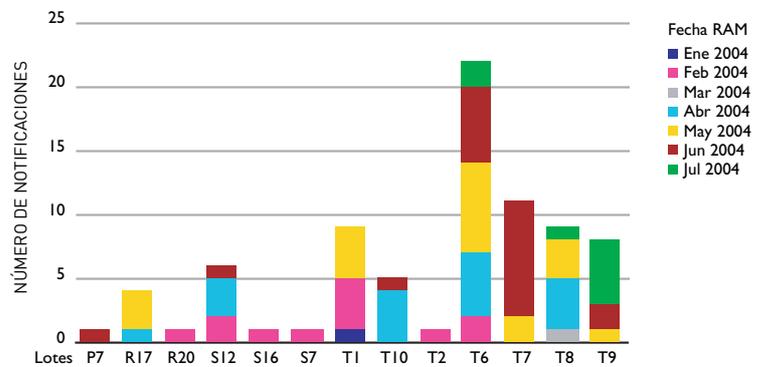
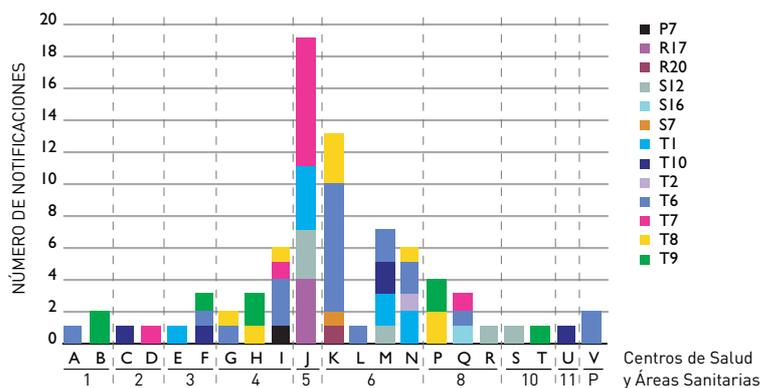


Figura 3.

Notificaciones de reacciones locales con Infanrix® en edad de 4 años de 1/1/04 a 31/8/04 por Centros de Salud implicados en cada área sanitaria. En colores los lotes con los que se han notificado las sospechas de RAM



La notificación de reacciones locales en niños inmunizados durante todo el calendario de vacunación con DTPa refleja los resultados de estudios epidemiológicos previos, donde se ha observado que después de la quinta dosis de DTPa acelular en niños que han recibido durante todo el calendario de vacunación el componente acelular de la *Pertussis* las reacciones locales son muy frecuentes. En un ensayo clínico no controlado en 590 niños que recibieron la vacuna Biken® que contiene toxoide difterico, toxoide titánico, y antígenos de *Pertussis* durante todo el calendario de vacunación, se ha observado una frecuencia de inflamación con la quinta dosis de un 61,4%, siendo mayor de 5 cm en un 25%, en cerca de un 3% se produjo inflamación completa del brazo¹.

Además, en distintos estudios se ha observado que la frecuencia de reacciones locales se incrementa con dosis sucesivas de vacuna DTP tanto acelular como celular. En la información del producto Infanrix® se recoge que en niños con DTPa durante todo el calendario de vacunación, presentaron inflamación un 33% de 79 niños vacunados con la 4 dosis frente a un 50% de 22 niños con la quinta dosis². En otro estudio realizado en 120 niños vacunados con DTPa durante todo el calendario de vacunación, presentaron inflamación durante la cuarta dosis un 24%, frente a un 40,8% con la quinta dosis. En este estudio los 28 niños que recibieron las primeras 3 dosis de DTP celular y las dos siguientes con DTPa, presentaron inflamación

un 10,7% durante la cuarta dosis y un 21,4% con la quinta dosis³.

Las reacciones locales después de la cuarta y quinta dosis son más frecuentes cuando se utiliza el componente *Pertussis* acelular en todo el calendario de vacunación que cuando se ha utilizado en las dosis primarias *Pertussis* celular. En 267 niños vacunados previamente con *Pertussis* acelular se observó una frecuencia de inflamación del 40% con la quinta dosis de DTPa, mientras que en 49 niños con dosis primarias de DTP celular que reciben la quinta dosis de DTPa encontraron un 28,6%; la inflamación de más de 5 cm se ha observado en un 12% y 4% respectivamente³. En otro estudio con 398 niños vacunados con DTPa durante todo el calendario de vacunación observaron inflamación en un 22% después de la administración de la quinta dosis frente a un 16% en 402 niños que habían recibido DTP celular en tres o cuatro de las dosis previas⁴.

Expresividad de la reacción local

La inflamación de todo el brazo se inicia casi siempre en el primer día después de la vacunación y se resuelve completamente dentro de una mediana de 3,5 días (rango de 3 a 6)¹.

Las reacciones locales son autolimitadas y se resuelven sin secuelas, sin embargo puede ser difícil hacer el diagnóstico diferencial con otras condiciones (p.ej. celulitis) que sí requerirían tratamiento. Por tanto, el pediatra debe tomar las decisiones en cuanto a la evaluación y manejo de los niños con una sospecha de reacción adversa local después de la vacunación de forma individualizada⁵.

Los profesionales sanitarios deben estar informados del incremento de reactividad que se ha observado y advertir de este hecho a los padres.

Bibliografía

1. Liese JG, Stojanov S, Zink TH, et al. Safety and immunogenicity of Biken acellular *Pertussis* vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:981-88.
2. Infanrix®. <http://www.fda.gov/cber/label/dtap-gla070703LB.pdf> [acceso 8/11/2004]
3. Pichichero ME Safety and immunogenicity of six acellular *Pertussis* vaccines and one whole cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four to six year old children. *Pediatrics* 2000;105:e1-e8
4. Skowronski. DM;Remple VP, Macnabb J. et al. Injection-site reactions to booster doses of acellular pertussis vaccine: rate, severity and anticipated impact. *Pediatrics* 2003;112(6): e453-e459
5. Anónimo. Use of Diphtheria Toxoid-Tetanus Toxoid-Acellular *Pertussis* Vaccine as a Five Dose Series. Supplemental Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2000;49 (RR-13)^{*}

Noticias sobre seguridad de medicamentos

3

Pergolida: riesgo de valvulopatía (10 de noviembre de 2004)

3.1.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha procedido a evaluar, en colaboración con otras Agencias europeas, los datos disponibles relativos al riesgo de valvulopatía asociado al uso de pergolida, agonista dopaminérgico de tipo ergótico indicado para el tratamiento de signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Aunque el riesgo de reacciones fibróticas en diversas localizaciones era conocido para pergolida, datos recientes sugieren que la frecuencia de aparición de valvulopatías es mucho mayor de la esperada.

No existen estudios epidemiológicos adecuados que permitan estimar con precisión su incidencia, pero recientemente se han publicado dos estudios que indican que la prevalencia de regurgitación valvular, diagnosticada a través de un ecocardiograma, en pacientes en tratamiento con pergolida, oscilaría entre el 33%¹ y el 50%². Habida cuenta de que la prevalencia basal de este tipo de trastornos en población de edad avanzada también puede ser elevada, se desconoce qué proporción sería realmente atribuible a pergolida, si bien el primer estudio antes citado tomó como referencia a un grupo de pacientes tratados con otros agonistas dopaminérgicos no-ergóticos y no halló ningún caso de lesión valvular de tipo restrictivo en ellos¹. En el segundo estudio se estimó una prevalencia atribuible a pergolida de un 20%, después de sustraer la prevalencia basal de regurgitación valvular en este grupo de edad proporcionada por el estudio Framingham³. En estos estudios, que estiman la prevalencia de regurgitación valvular en

pacientes tratados con pergolida, la mayoría de los casos fueron asintomáticos, si bien un pequeño número requirió el reemplazamiento valvular.

La administración de dosis elevadas y una duración prolongada del tratamiento podrían aumentar el riesgo de valvulopatía. Se desconoce si las alteraciones son totalmente reversibles, aunque se han comunicado casos donde los pacientes mejoraron tras la retirada del medicamento.

Como consecuencia, la AEMPS en coordinación con el resto de agencias europeas, ha procedido a modificar con urgencia la ficha técnica de Pharken®, especialidad farmacéutica que contiene pergolida, siendo los cambios más relevantes los siguientes:

- Pergolida únicamente deberá de utilizarse como **tratamiento de segunda línea**, en caso de que el paciente no tolere o no responda a agonistas dopaminérgicos no ergóticos.
- **En ningún caso la dosis diaria deberá exceder de 5mg.**
- **Antes de comenzar el tratamiento**, deberá de realizarse al paciente un **ecocardiograma** para descartar una valvulopatía.
- Su uso está **contraindicado en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía** (como engrosamiento valvular y/o retracción valvular observados en el ecocardiograma) y en **pacientes con antecedentes de fibrosis de cualquier localización.**
- Durante el tratamiento, se deberán de realizar **ecocardiogramas periódicos**: a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada

6-12 meses, interrumpiendo el tratamiento si se detecta una valvulopatía o aparición o empeoramiento de regurgitación valvular.

- **El beneficio** del tratamiento continuado **deberá de valorarse periódicamente**, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de valvulopatía y lesiones fibróticas

Para aquellos pacientes que estén actualmente en tratamiento con pergolida, se deberá de realizar un ecocardiograma para descartar una lesión valvular, y valorar el beneficio del medicamento frente a los riesgos potenciales.

La ficha técnica y el prospecto actualizados los puede encontrar junto a esta nota informativa en www.agemed.es.

La Agencia procederá próximamente a evaluar la relación beneficio-riesgo de pergolida en relación con el resto de agonistas dopaminérgicos de tipo ergótico, informando puntualmente en caso de que se requiera alguna medida adicional.

Bibliografía

- 1.-Van Carnp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M, De Sutter J, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363:1179-83.
- 2.-Baseman Da, O'Suilleabhain PE, Reimold SC et al. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004; 63:301-4
- 3.-Singh JP, Evans JC, Levy D et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; 83:897-902.^{*}

Fallo multi-orgánico y vacuna de fiebre amarilla (28 de Octubre de 2004)

3.2.

En relación con el caso de fallo multi-orgánico asociado a la vacuna STAMARIL PASTEUR® (lote X5424-3) ocurrido en fechas recientes y que tuvo como resultado la muerte de la paciente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), después de haber examinado la información clínica correspondiente, así como la relativa a la calidad del producto, desea informar de lo siguiente:

1. El cuadro de fallo multiorgánico asociado a la vacuna de la fiebre amarilla, actualmente conocido como Enfermedad Viscerotrópica Asociada a la Vacuna de Fiebre Amarilla (en inglés YEL-AVD), es una eventualidad excepcional descrita para dicha vacuna desde hace varios años e incluida en la ficha técnica del producto en los países donde esta vacuna está autorizada. En la literatura científica vienen describiéndose cuadros de este tipo desde 1996. En 2001, la revista Lancet publicó tres artículos en los que los autores describían 4 casos ocurridos en Estados Unidos, 2 casos ocurridos en Brasil y 1 caso ocurrido en Australia, todos los cuales menos uno tuvieron un resultado mortal¹⁻³. Los cuadros descritos tenían signos similares, tanto clínicos como histopatológicos, a la fiebre amarilla adquirida de forma natural; en algunos de ellos el virus se pudo aislar de diversos líquidos y muestras de tejidos y se identificó como virus 17D procedente de la vacuna. En todos ellos se descartaron otras posibles causas. En el año 2002 el CDC (*Centres for Disease Control and Prevention*) norteamericano revisó la situación concerniente a la YEL-AVD y declaraba la existencia de 12 casos, entre ellos 6 procedentes de EE.UU., notificados en todo el mundo. Asimismo, indicaba que la evidencia disponible sugería que la YEL-AVD se debería a una "respuesta aberrante del huésped a la cepa de la vacuna más a que a una conversión del virus de la vacuna al tipo salvaje"⁴. En cualquier caso, recomendaba el mantenimiento de la vigilancia y la selección adecuada de los candidatos a recibir la vacuna (solo para aque-

llos que viajen a áreas con actividad en fiebre amarilla o bien con historia de transmisión endémica)⁵. En ningún momento el CDC atribuyó este problema a defectos de fabricación y no consta en la AEMPS que se haya producido inmovilización o retirada de lotes como consecuencia de estos casos. En un estudio reciente se estimaba un riesgo de muerte asociada a la vacuna 17DD en Brasil, donde hay áreas endémicas de fiebre amarilla, de 0,04 a 2,1 casos por millón de dosis administradas⁵.

2. El hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva ha remitido muestras de suero y de diversos tejidos de la paciente al Centro Nacional de Microbiología del ISCIII para tratar de aislar el virus de fiebre amarilla, lo cual confirmaría la relación con la vacuna.
3. El laboratorio Aventis Pasteur MSD, titular de la vacuna STAMARIL PASTEUR, ha informado a la AEMPS que se han distribuido un total de 53.898 dosis del lote X5424, en 15 países. En España se han distribuido 7.200 dosis. Por otra parte, el laboratorio ha indicado, que no tiene conocimiento de que se haya producido ninguna alerta o denuncia de ese lote en ningún otro país. Desde enero del 2002, hasta enero de 2004, en los informes periódicos de seguridad sólo se incluye un único caso de fallo multiorgánico, probablemente asociado a la vacunación, en EEUU. Durante el 2004, se ha comunicado un caso en Colombia con la vacuna 17DD de Brasil (diferente a la distribuida en Europa).
4. La AEMPS ha examinado la información referente al proceso de producción del lote, de la semilla de trabajo, de los cosechados y del bulk final. Todos los datos de producción y control están dentro de las especificaciones. El lote X5424/3 ha sido controlado adicionalmente por el Laboratorio oficial de control de Francia. Este Laboratorio ha emitido un Certificado de Liberación de Lote [EC/EEA *Oficial Control Authority batch release certificate*] lo que garantiza que la calidad del lote se ajusta a las espe-

cificaciones de la Farmacopea Europea y a las establecidas en la Autorización de Comercialización.

5. Se conoce la distribución del lote X5424/3 en varios países, con un nivel de desarrollo suficiente (incluidos varios europeos) que hubieran podido detectar problemas si estos hubieran ocurrido.

Por todo lo anterior, no se observa ninguna evidencia que indique que pueda haber un problema de fabricación en el lote que haga recomendable la adopción de medidas cautelares. La YEL-AVD es un hecho desgraciado que tiene su origen, según los expertos, en una susceptibilidad individual, muy excepcional e imposible de predecir en el momento actual. La utilidad de la vacuna nadie la pone en cuestión y todos los países la siguen recomendando, a pesar de estas reacciones adversas graves pero muy raras, cuando se viaje a áreas de alto riesgo para fiebre amarilla. La información sobre estos riesgos, no obstante, debe ser conocida por los sujetos que vayan a recibir la vacunación

Bibliografía

1. Martin M et al. Fever and multisystemic organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. Lancet 2001; 358: 98-104.
2. Vasconcelos PF, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. Lancet 2001; 358: 91-97
3. Chan RC et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. Lancet 2001; 358: 121-122.
4. Anónimo. Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination - United States, 2001-2002. MMWR 2002; 51(44):989-993.
5. Struchiner CJ et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. Epidemiol Infect 2004; 132:

Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®) (30 de septiembre de 2004)

3.3.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a solicitud del laboratorio titular, y en coordinación con el resto de agencias de la Unión Europea, ha procedido a suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas VIOXX® y CEOXX®, cuyo principio activo es ROFECOXIB. **Esta decisión ha venido precipitada por los resultados de un ensayo clínico en el que se demuestra que rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (especialmente infarto agudo de miocardio e ictus) en comparación con placebo.**

Situación administrativa de VIOXX® y CEOXX®

Rofecoxib estaba autorizado en España por un procedimiento de reconocimiento mutuo europeo, del cual el Reino Unido es el Estado Miembro de Referencia. VIOXX® está indicado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y de la artrosis, y CEOXX® para el tratamiento sintomático del dolor agudo a corto plazo. Desde julio de 2002 el Sistema Nacional de Salud requiere un visado de inspección para el uso de VIOXX® y otros

coxibs, lo que ha supuesto que el consumo de este medicamento sea más moderado en España que en otros países. CEOXX® no está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Antecedentes

La seguridad cardiovascular de rofecoxib y otros coxibs ha sido revisada en repetidas ocasiones por las agencias reguladoras nacionales desde la publicación del ensayo clínico VIGOR, en el que se observó que rofecoxib, a dosis de 50 mg (entre 2 y

4 veces la recomendada) se asociaba a un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio comparado con naproxeno, un anti-inflamatorio no esteroideo no selectivo. Entonces, aunque no pudo resolverse si este resultado se debía a un incremento de riesgo de rofecoxib o a un efecto protector de naproxeno, se procedió a modificar la información del medicamento dirigida a los profesionales y a los pacientes para advertir de estos resultados (ver NOTA INFORMATIVA DE LA AEMPS Ref. 2001/09 de 3 de septiembre de 2.001). Posteriormente se han publicado varios estudios donde se observaba un incremento de riesgo pero solo a dosis superiores a 25 mg.

Nuevos datos

Los datos que han motivado al laboratorio a solicitar la retirada del mercado de las especialidades conteniendo rofecoxib e interrumpir los ensayos clínicos en marcha, provienen del estudio APPROVe, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado frente a placebo y doble-cego cuyo objetivo era valorar el efecto del tratamiento con rofecoxib durante tres años sobre la recurrencia de pólipos neoplásicos en el intestino grueso en pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal. El estudio comenzó en el año 2000 y había reclutado 2.600 pacientes que recibían 25 mg de rofecoxib o placebo.

Los datos obtenidos revelaron que el número de episodios trombóticos graves fue de 25 en el grupo placebo frente a 45 en el grupo de pacientes en tratamiento con rofecoxib. En términos absolutos, esto significa un riesgo de episodios trombóticos de 3 por 400 pacientes-año de observación en el grupo placebo, frente a 6 por 400 pacientes-año de observación en el grupo tratado con Vioxx, es decir, un **aumento de 3 episodios trombóticos por cada 400 pacientes-año de tratamiento**. Este incremento de riesgo solo pudo constatarse a partir de los 18 meses de tratamiento continuado.

Los datos se refieren únicamente al rofecoxib, y por tanto no pueden generalizarse a otros inhibidores selectivos de la COX-2.

Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral (27 de julio de 2004)

3.4.

Los errores en los tratamientos farmacológicos, denominados genéricamente 'errores de medicación', pueden ser debidos a fallos en distintos puntos del proceso de prescripción, dispensación y administración de los medicamentos. En diferentes intervenciones llevadas a cabo en nuestro entorno se ha estimado que entre un 4% y un 6% de los ingresos hospitalarios se han provocado por 'errores de medicación' (Rev Esp Salud Pública 2003; 77: 527-540; Med Clin (Barc) 2002; 118: 205-210).

Como resultado de la colaboración de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, de la Universidad de Salamanca (<http://www3.usal.es/~ismp/>), se han recibido varios casos de errores de medicación relacionados con la administración oral de metotrexato, alguno de ellos como reacción adversa grave, en los que la dosis prescrita de 7,5 mg para tomar una vez a la semana se había interpretado como dosis diaria de 7,5 mg y así se administró con resultado de aplasia medular grave o mortal.

El **metotrexato** es un fármaco antimetabolito utilizado como antineoplásico y también como inmunomodulador en el tratamiento de artritis reumatoide, micosis fungoide y psoriasis. En el tratamiento de artritis reumatoide, se suele utilizar en monoterapia o asociado a otros fármacos anti-reumáticos en pacientes con patología severa o en aquellos casos que no han respondido a otros tratamientos. Por vía oral se encuentra comercializado en España como **Metotrexato® Lederle 2,5 mg 50 comprimidos**.

La seguridad de su uso está limitada, entre otras posibles reacciones adversas, por su toxicidad hematológica, hepática y renal. Durante su utilización se recomienda realizar análisis hematológicos completos y pruebas de función renal y hepática, entre otras precauciones. Debido a la posibilidad de depresión de la médula ósea hay que advertir a los pacientes que deben notificar de manera inmediata cualquier signo o síntoma de depresión de la médula ósea, por ejemplo una hemorragia o hematoma, púrpura, infección, dolor de garganta de causa inexplicable.

Se aconseja que el tratamiento sea establecido y supervisado por médicos con experiencia en su manejo y utilización. En el tratamiento de **artritis reumatoide** y de **psoriasis**, la dosis inicial en adultos es de **7,5 mg** por vía oral **una vez a la semana**. La dosis se puede administrar como dosis única en una sola toma, o repartida en 3 tomas de 2,5 mg administradas a intervalos de 12 horas. Según la evolución clínica del paciente, esta dosis se puede incrementar en 2,5 mg cada 4-6 semanas, hasta una dosis máxima de **15 mg** por vía oral **una vez a la semana** (en el caso de psoriasis ocasionalmente se puede llegar a 30 mg una vez a la semana).

Para evitar posibles confusiones similares la AEMPS considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- aconsejar a los médicos prescriptores que en el nivel hospitalario incluyan en las hojas de tratamiento la indicación para la que se prescribe el metotrexato, de forma que los posibles errores

en la dosis o frecuencia de administración puedan ser detectados en la validación farmacéutica en hospitales.

- para evitar errores de administración en los pacientes ambulatorios, es imprescindible asegurarse de que el paciente reciba información correcta de su tratamiento, de la frecuencia de administración, de los peligros de una potencial sobredosificación y sobre las acciones a tomar en cada caso. Para ello es aconsejable proporcionar por escrito al paciente unas instrucciones de administración, especificando los días concretos de la semana en que debe tomar el medicamento.
- los profesionales sanitarios relacionados con la dispensación y administración de medicamentos deberían de disponer de información sobre las dosis habituales de metotrexato en sus distintas indicaciones y sobre los problemas graves de una sobredosificación por metotrexato, principalmente en los pacientes de riesgo como ancianos o con insuficiencia renal.

Es IMPORTANTE insistir en que las dosis de metotrexato oral en el tratamiento de artritis reumatoide y psoriasis son semanales y hay que prestar atención para asegurar que se prescribe, se dispensa y se administra la dosis correcta.

La AEMPS está procediendo a la actualización de la ficha técnica y el prospecto, incluyendo mensajes concretos en los envases respecto a la dosificación semanal de metotrexato de administración oral.

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.**
- **Para todos los medicamentos:**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
 - 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

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7813 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)
Dep. Legal: M-17811-1993