

## La farmacovigilancia y los profesionales sanitarios

*Salgueiro ME, Gil MA, Jimeno FJ, Pérez B, Sainz M, Esteban C*

### **1. Introducción: El profesional sanitario y el programa de notificación espontánea**

Desde el origen de los programas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, quedó claro que la Farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes implicados en su utilización. Con esta premisa como marco no solo de esa responsabilidad, sino también de la importancia de la labor de todos, queremos subrayar que sin la colaboración de los profesionales sanitarios estos programas no existirían. El profesional sanitario no solo es el primer eslabón en la cadena de la farmacovigilancia, sino además el eslabón fundamental. En la actividad notificadora de los profesionales sanitarios se cimentan las actividades realizadas por todos los agentes implicados en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).

Cuando un profesional sanitario comunica un problema de salud que sospecha puede haber sido causado por un medicamento, inicia el proceso que permitirá, en muchos casos, la identificación, la cuantificación, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez que éstos han sido comercializados.

Los distintos tipos de profesionales sanitarios: médicos (de familia, de otras especialidades, medicina privada, o pública), farmacéuticos (de oficina de farmacia, de hospital), enfermeros (de centros de salud, de hospital), odontólogos, fisioterapeutas y otros, aunque quizás con distintas motivaciones para hacerlo, pueden y deben notificar las reacciones adversas a los medicamentos. Para ello, están disponibles diversas formas de comunicar una sospecha de una reacción adversa; ya sea mediante la tarjeta amarilla (o formulario equivalente on-line o a través de los diferentes programas informáticos incluidos en los distintos sistemas de salud) o notificándolo al laboratorio farmacéutico correspondiente. Tradicionalmente se ha considerado la publicación en alguna revista médica como una forma de notificación. Sin embargo, merece la pena recordar, no sólo la obligación, sino la importancia de informar de forma prioritaria al centro de farmacovigilancia correspondiente<sup>1</sup>. La publicación en revistas biomédicas no es incompatible con la comunicación mediante la tarjeta amarilla, y de hecho la notificación previa a los sistemas de farmacovigilancia debería ser un requisito para la publicación. Esto contribuiría a fortalecer la relación e incrementar la comunicación entre el profesional sanitario y su centro de farmacovigilancia.

Se han identificado distintos factores que influyen en un profesional sanitario a la hora de notificar. En primer lugar, el hecho de que un determinado trastorno sea causado por un medicamento no es algo siempre evidente y, en ocasiones, su detección o sospecha entraña gran dificultad; en segundo lugar existe el problema del desconocimiento del programa de notificación espontánea, o de la obligación y la importancia de notificar. Por otra parte, la falta de tiempo, un cierto recelo a la hora de rellenar la tarjeta amarilla y las facilidades o impedimentos a la hora de acceder al programa de notificación se suman a esta lista de elementos que favorecen o dificultan la comunicación de reacciones adversas a fármacos.

Además, debemos destacar el papel que el profesional sanitario puede jugar como divulgador de la farmacovigilancia en sus distintos ámbitos de actuación (formación de residentes, investigación, sesiones formativas / informativas, etc.).

## 2. Interacción entre el centro de farmacovigilancia y el profesional sanitario

La interacción entre el centro de farmacovigilancia y el profesional sanitario es un proceso actualmente bidireccional que inicialmente comenzó desde los centros de farmacovigilancia con la divulgación del programa de notificación espontánea mediante boletines, sesiones informativas, participación en cursos y congresos, etc. Estas actividades, mantenidas en el tiempo han permitido dar a conocer la labor de los centros de farmacovigilancia. Este contacto es fundamental y es de esperar que contribuya a aumentar la motivación y la participación de los profesionales sanitarios en las tareas de farmacovigilancia, sobre todo con el envío de los casos individuales de sospechas de reacciones adversas mediante la tarjeta amarilla. Éstas son recogidas y evaluadas por los centros de farmacovigilancia y esta evaluación conlleva, a veces, la necesidad de un nuevo contacto con el profesional sanitario y su colaboración ampliando información, por lo que su relevancia dentro del programa no termina con el envío de los casos.

Resulta de gran importancia la información de retorno desde los centros de farmacovigilancia, que actúan de este modo, como informadores en materia de seguridad de medicamentos: por un lado con la atención a consultas, bien sobre el caso notificado o sobre otros temas en materia de seguridad de medicamentos; por otro lado mediante estudios o revisiones sobre seguridad, que hacen llegar al profesional sanitario en sus boletines o en las otras opciones de divulgación ya comentadas. Persigue un acercamiento al profesional sanitario. Esta interacción que se retroalimenta, da como resultado un círculo de interrelaciones que beneficia a todos (figura 1).

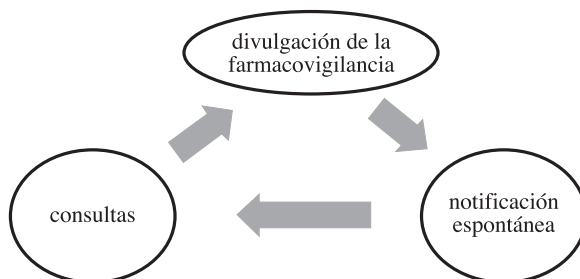


Figura 1. Círculo de intercomunicación entre el centro de farmacovigilancia y el profesional sanitario.

### **3. Algunos ejemplos prácticos de la colaboración entre el profesional sanitario y el centro de farmacovigilancia**

Recogemos a continuación algunos ejemplos, como muestra de la interacción o colaboración recíproca entre el centro de farmacovigilancia y el profesional sanitario: dos casos aislados notificados por profesionales sanitarios (“ranelato de estroncio y alopecia”, “acarbosa y hepatotoxicidad”); una consulta farmacoterapéutica sobre seguridad de medicamentos formulada por un profesional sanitario (“factores desencadenantes de una intoxicación opiácea, en una paciente anciana a tratamiento con fentanilo transdérmico”); el análisis de un determinado tipo de reacciones adversas a un medicamento en un grupo determinado de pacientes, tras la recepción en un centro de farmacovigilancia de varias notificaciones (“reacciones psiquiátricas en niños con montelukast”); y un estudio del perfil de reacciones adversas de un determinado grupo farmacológico a partir de la información contenida en la base de datos del SEFV-H, FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas).

#### **3.1. Ranelato de estroncio y alopecia. A propósito de un caso**

*(Reproducido y actualizado de un artículo publicado en un Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León<sup>2</sup>)*

Con motivo de la recepción de un caso de alopecia asociada al ranelato de estroncio y, al comprobar que ni en las fichas técnicas de las dos especialidades comercializadas con este principio activo ni en otras fuentes más específicas consultadas, se encontraban descritos casos de alopecia asociadas a este medicamento, se inicia el procedimiento de generación de señales del SEFV-H. Se pretende conocer la posible asociación causal entre la toma del fármaco y la aparición de esta reacción.

El ranelato de estroncio es un fármaco comercializado en el año 2005 para prevenir las fracturas en la osteoporosis posmenopáusica. Las reacciones más frecuentes asociadas a este fármaco son náuseas, diarrea y cefaleas y en la piel se han descrito dermatitis y eccema. También se han descrito, más rara-

mente, casos de tromboembolia venosa y trastornos neurológicos<sup>3,4</sup>. A continuación se presenta el caso notificado:

*Caso clínico: Mujer de 51 años que sufre una alopecia universal que comienza 20 días después de empezar tratamiento con ranelato de estroncio, 2 g diarios. La paciente no tomaba otra medicación. Previamente estuvo en tratamiento con bisfosfonatos sin problemas. En octubre de 2006 se suspende el tratamiento con ranelato de estroncio, no habiéndose recuperado de la reacción y continuando la caída, aunque al mismo tiempo parece que empieza a salir algo de pelo. Recibió tratamiento en un centro capilar y en un servicio de dermatología, con corticoides orales y tópicos, sin resultados. En 2008 la paciente sigue más o menos estable; le ha crecido algo el pelo, pero pierde la pigmentación. La paciente sufre depresión a causa de la alopecia. Las pruebas de laboratorio no muestran hallazgos significativos: las hormonas tiroideas se encontraban dentro de los valores normales; análisis sistemático de orina y sangre normales. Coincidiendo con la toma del ranelato de estroncio la paciente se había puesto fundas dentales compuestas por una aleación de cromo, cobalto y, probablemente níquel. Posteriormente, y tras serle diagnosticada a su hija una alergia al níquel, la paciente se hizo unas pruebas de alergia a estos metales que resultaron positivas para cromo, cobalto y níquel. La paciente cambió las fundas dentales por unas de porcelana.*

Se realizó una búsqueda en FEDRA de las notificaciones de alopecia asociadas al ranelato de estroncio (tipo de notificación: espontánea). Se estimó la fuerza de la asociación mediante el cálculo de la ROR (*Reporting Odds Ratio*) y sus intervalos de confianza sólo para el grupo de mujeres mayores de 45 años y para el periodo comprendido desde la fecha de comercialización del fármaco (mayo de 2005) hasta julio de 2008.

Existen en FEDRA 94 notificaciones de ranelato de estroncio con los criterios especificados; en 6 notificaciones la reacción notificada era alopecia (6,4 %). La dosis de ranelato de estroncio fue de 2 g/día en 4 casos – la dosis habitual –, en el resto fue desconocida; la indicación terapéutica fue osteoporosis en 5 de los casos y en el último la indicación se desconocía. La reacción no desapareció al retirar la medicación en 2 casos; en uno no se retiró y la reacción continuó. La proporción de notificaciones de alopecia en mujeres

Tabla 1.  
*Comparación de los casos de alopecia y estimación del riesgo con distintos fármacos*

fármaco	alopecias (%)	ROR (IC 95 %)
acitretina	3 (27,3)	64,6 (17,0 – 245, 6)
ranelato de estroncio	6 (6,4)	11,0 ( 4,6 – 26,3)
metotrexato	4 (1,5)	3,3 (1,2 – 8,9)
doxorubicina	1 (1,2)	2,5 (0,4 – 18,3)
ácido valproico	1 (0,9)	1,9 (0,3 – 13,4)
litio	0	-
heparinas, heparinoides	0	-
vincristina	0	-
vinblastina	0	-

*Fuente: FEDRA 2.0*

mayores de 45 años recogidas en FEDRA, durante el periodo de comercialización del ranelato de estroncio, ha sido del 0,7 %. La ROR para esta asociación fue de 11,0 (IC 95 %, 4,6 – 26,3).

También se hizo una búsqueda en la base de datos de la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)), el periodo considerado comprende las notificaciones recibidas desde del 1 de julio de 1963 hasta el 13 de junio de 2008. En esta base de datos existían 6 casos notificados de alopecia por ranelato de estroncio, de un total de 399 notificaciones para este fármaco durante el periodo considerado (1,5 %).

Se ha calculado la ROR también para otros fármacos para los que la alopecia es una reacción conocida con el fin de comparar los resultados obtenidos para ranelato de estroncio. El grupo de pacientes seleccionados es el mismo que para ranelato, mujeres de entre 45-99 años. En cada caso se ha hecho el análisis desde que el fármaco está comercializado. En el caso de fármacos muy antiguos se ha tenido en cuenta toda la base de datos. Los resultados se presentan en la tabla 1. Se observa que la ROR obtenida para el ranelato de estroncio se encuentra entre las más elevadas. El escaso o nulo número de notificaciones de alopecia para la mayoría de estos fármacos puede deberse a que la alopecia es una reacción esperable durante estos tratamientos, lo que hace que no se notifique.

Tabla 2.  
Casos de alopecia y estimación del riesgo con bisfosfonatos

fármaco	alopecias (%)	ROR (IC 95 %)
alendronato	7 (1,0)	1,6 (0,8 – 3,4)
risedronato	6 (1,9)	2,7 (1,3 – 6,7)

Fuente: FEDRA 2.0

Aunque se trata de una reacción adversa desconocida para este medicamento, la secuencia temporal, la mejoría paulatina que está experimentando la paciente del caso que se comenta tras la retirada, y la exclusión de causas alternativas, hacen que este caso sea de particular interés para sospechar una relación causal entre el fármaco y la reacción. Tras llevar a cabo las estimaciones habituales con la información disponible en FEDRA, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la ingesta del ranelato de estroncio y la aparición de alopecia.

Con el fin de comparar con fármacos utilizados en el mismo grupo de pacientes, se ha estimado también el riesgo con los bisfosfonatos utilizados en la misma indicación (alendronato y risedronato). Los resultados se presentan en la tabla 2. Se ha estimado también el riesgo de sufrir alopecia con otros fármacos utilizados en osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, como son el alendronato y el risedronato, con el fin de valorar un posible factor de confusión por la indicación. El resultado no es significativo en el caso del alendronato, mientras que con el risedronato sí que existe un incremento del riesgo de sufrir alopecia (ROR 2,7 [IC 95 % 1,3 – 6,7]). Aunque el porcentaje total de casos de mujeres mayores de 45 años con alopecia recogidos en FEDRA era bajo (0,7), no puede descartarse un factor de confusión por la indicación.

En cuanto a las causas alternativas que pudieran explicar la aparición del trastorno, aunque se han descartado causas hormonales, existe la probabilidad de que en el caso inicial, una reacción alérgica a las prótesis dentales que llevaba la paciente fuera la causa de la alopecia, aunque no hemos encontrado en la literatura casos similares.

No se ha encontrado información en la literatura científica que pueda ofrecer una explicación acerca del mecanismo de acción que pueda explicar

la aparición de alopecia con este fármaco. Otros metales, como el talio y el litio, se han asociado con alopecia, por lo que cabría pensar que el estroncio también podría inducirla, aunque no se ha encontrado ninguna referencia que apoye esta suposición.

Si bien la alopecia no pone en peligro la vida de la paciente, sí puede tener consecuencias de tipo psicológico, más aún en el grupo de pacientes al que va destinada esta medicación. El ranelato de estroncio es un fármaco del que se dispone de poca experiencia de uso, que podría llegar a ser utilizado en un gran número de mujeres. Ante esta incipiente señal, se recomienda atención a cualquier signo de alopecia tras su administración.

### ***3.2. Acarbosa y hepatotoxicidad. A propósito de un caso***

La acarbosa es un seudotetrasacárido de origen bacteriano (*Actynoplanes*) que actúa como inhibidor reversible y competitivo de la  $\alpha$ -glucosidasa, grupo de enzimas presente en la superficie interna del intestino delgado que, catalizan la degradación de disacáridos y de carbohidratos más complejos de la dieta a monosacáridos absorbibles. Esta inhibición condiciona que la elevación posprandial de la glucemia sea menor y más tardía. Se ha observado que reduce los niveles de HbA<sub>1c</sub> absoluta por 0.5 a 1 %. También inhibe la  $\alpha$ -amilasa pancreática y reduce la síntesis posprandial de triglicéridos en el hígado<sup>5</sup>. Está indicada en la diabetes del adulto en la que el tratamiento dietético resulta insuficiente o como adyuvante al tratamiento con sulfonilureas, metformina o insulina<sup>6</sup>.

Menos del 2 % de la dosis oral de acarbosa se absorbe como tal. Es metabolizada en el tracto gastrointestinal, principalmente por bacterias intestinales y por enzimas digestivas y, una fracción de estos metabolitos (34 % de la dosis) se absorbe y se excreta en la orina<sup>7</sup>. Sus reacciones adversas más frecuentes son trastornos gastrointestinales: flatulencia, diarrea y dolores abdominales, debido a efectos osmóticos y a la fermentación de los carbohidratos no absorbidos en el intestino distal. Suelen mejorar al avanzar el tratamiento, por lo que se recomienda empezar con dosis bajas y reducir la ingesta de disacáridos. La acarbosa puede reducir la absorción oral de hierro y dar lugar a



anemia<sup>8</sup>. Cuando se administra con insulina o sulfonilureas, puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. El tratamiento oral de la hipoglucemia en los pacientes tratados con acarbosa debe hacerse con glucosa debido a que la sacarosa puede no hidrolizarse adecuadamente y no absorberse<sup>8</sup>.

En la actualidad la ficha técnica de la acarbosa, entre las reacciones adversas identificadas poscomercialización, incluye a la hepatitis, con una frecuencia de aparición < 0,01 % (muy rara). Además afirma que en Japón se han notificado casos aislados de hepatitis fulminante cuyo desenlace ha sido fatal, aunque no claramente relacionados con la acarbosa. También, en el apartado de advertencias y precauciones especiales de empleo recomienda realizar un control periódico (al menos mensual) de las enzimas hepáticas durante el primer año de tratamiento e interrumpir el tratamiento en los casos en que esta elevación fuese mayor a tres veces el límite superior del rango considerado normal<sup>6</sup>.

Además, el Physicians' Desk Referente<sup>®</sup> (PDR) refiere 62 casos de elevaciones de transaminasas séricas > 500 UI/l, en aproximadamente 3 millones de pacientes-año en la experiencia poscomercialización internacional con acarbosa, y que han sido comunicados algunos casos de hepatitis fulminante con desenlace fatal<sup>7</sup>. A propósito de un caso<sup>9</sup> de sospecha de hepatotoxicidad por acarbosa, notificado por un profesional sanitario, se hizo un análisis de este posible riesgo.

*Caso clínico: Mujer de 60 años obesa, con diabetes mellitus tipo II a tratamiento con acarbosa (100 mg, 3 veces al día) desde mayo/98 hasta el 01/06/98, fecha en la que fue diagnosticada de hepatitis aguda (ALT: 2778 UI/l; AST: 1150 UI/l; FA: 624 UI/l; GGT: 174 UI/l). Se recuperó en septiembre/98. Esta misma paciente había presentado una hepatitis de etiología no filiada en febrero/95 y había estado a tratamiento con acarbosa (100 mg, 3 veces al día) en nov-dic/94 (enero/95: cuadro de ictericia, 16/02/95: Bil 20 mg/dl, ALT 2300 UI/l, colelitiasis).*

Se analizaron las notificaciones espontáneas de sospecha de trastornos hepáticos asociados al tratamiento con acarbosa en FEDRA, en el periodo comprendido entre la fecha de autorización de la acarbosa (1/11/1992) y el 31/12/2008. En este periodo, se comunicaron al SEFV-H mediante notificación espontánea, 29 casos de sospechas de trastornos hepáticos asociados al

Tabla 3.

*Características generales de las sospechas de trastornos hepáticos inducidos por acarbosa, desde 01/11/1992 hasta el 31/12/2008, notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*

<i>Edad,</i>		
Mediana (n)		67 (29)
Rango		40 - 81
<i>Sexo,</i>		
% (n)	Femenino	69 (20)
	Masculino	31 (9)
<i>Dosis - día (mg),</i>		
Media + SEM (n)		221 ± 18
<i>Gravedad,</i>		
% (n)	No grave	58.6 (17)
	Grave	41.4 (12)
<i>Latencia (días),</i>		
Media + SEM (n)		118.4 ± 22.6 (27)
<i>Recuperación (días),</i>		
Media + SEM (n)		105.4 ± 28.8 (19)
<i>Fármacos sospechosos</i>		
% (n)	Sólo acarbosa	82.4 (24)
	Acarbosa + atorvastatina + atorvastatina + repaglinida + fluvastatina + codeína + glibenclamida + metformina + glisentida	17.2 (5)
<i>Análítica*</i>		
AST, UI/l		
Media ± SEM (n)		1047.8 ± 204.4 (13)
ALT, UI/l		
Media ± SEM (n)		1616.5 ± 336.1 (13)
GGT, UI/l		
Media ± SEM (n)		340.6 ± 66.6 (7)
FA, UI/l		
Media ± SEM (n)		389.7 ± 120,4 (8)
Bil <sub>total</sub> , mg/dl		
Media ± SEM		6.6 ± 1.4 (7)
Bil <sub>directa</sub> , mg/dl		
Media ± SEM (n)		5.5 ± 1.5 (4)

\* En los casos que incluían varias analíticas, se analizaron las que alcanzaron valores más altos. AST = Aspartato aminotransferasa, ALT = Alanina aminotransferasa, GGT =  $\gamma$ -Glutamilttransferasa, Bil<sub>total</sub> Bilirrubina total, FA = Fosfatasa alcalina, Bil<sub>directa</sub> = Bilirrubina directa

tratamiento con acarbosa, cuyas características generales se resumen en la tabla 3. En el análisis de desproporcionalidad, comparando los casos de hepa-

totoxicidad asociados a acarbosa con el resto de casos de la base de datos FEDRA en el periodo considerado, se obtuvo una ROR 4,3 [IC 95 % 2,9 – 6,4], a favor de la asociación entre los trastornos hepáticos y la exposición a la acarbosa.

Por otro lado, se analizaron los casos publicados en la literatura médica. Se hizo una búsqueda en PubMed utilizando las palabras clave: “acarbosa and hepatitis”; “acarbosa and hepatic”, “acarbosa and hepatotoxicity”, y así se identificaron 13 casos aislados publicados<sup>9-18</sup>. Además, Taniai et al describen un caso de hepatotoxicidad asociada a tacrolimus y ciclosporina después de un trasplante, en un paciente japonés de 56 años con hepatitis fulminante subaguda por acarbosa<sup>19</sup>, aunque ésta sólo se menciona y por este motivo no fue incluido en el análisis. Algunas características de los casos publicados identificados, se resumen en la tabla 4. En 4 casos hubo reexposición positiva, correspondiendo 2, a 2 de los casos notificados que también fueron publicados. En 1 de ellos, el paciente era portador del virus de la hepatitis C<sup>17</sup>. De los 7 casos ocurridos en España que fueron publicados<sup>9,10-13,16</sup>, 5 habían sido previamente notificados al SEFV-H, aunque esto no se hizo constar en ninguna de las publicaciones. En la figura 2 se compara la evolución de los casos notificados, en función del año de comienzo de la reacción adversa, con la de los casos publicados, según el año de publicación.

Desde 1999 hubo un aumento considerable, de 9 a 29, de los casos de trastornos hepáticos sospechosos de ser inducidos por acarbosa y registrados en FEDRA. Sin embargo el aumento de los casos publicados fue menor, en 1999 se habían publicado 9 de los 13 casos recogidos en la literatura médica como casos aislados. La inclusión en la ficha técnica de acarbosa de este posible riesgo, quizás haya influido en estos datos. El interés en la publicación de los casos pudo ser menor al percibirlo el profesional sanitario como algo conocido. Aunque sorprende, que la mayoría de los casos publicados sean españoles y japoneses, para sugerir una posible explicación sería imprescindible un análisis de los datos de consumo.

En la hepatotoxicidad inducida por acarbosa, y dado que su absorción oral es menor al 2 %, sus metabolitos podrían jugar un papel importante. Sin embargo los efectos de sus metabolitos, que sí se absorben de forma sistémica y se eliminan vía renal, aún no se conocen bien “in vivo”. Aunque se des-

Tabla 4.  
*Características generales de los casos de hepatotoxicidad inducida por acarbose publicados en la literatura médica*

Casos	1 <sup>10</sup>	2 <sup>11</sup>	3 <sup>12</sup>	4 <sup>13</sup>	5 <sup>13</sup>	6 <sup>14</sup>	7 <sup>14</sup>	8 <sup>14</sup>	9 <sup>15</sup>	10 <sup>9</sup>	11 <sup>16</sup>	12 <sup>17</sup>	13 <sup>18</sup>
<i>Edad</i>	65	40	57	45	54	52	62	53	59	57	73	74	57
<i>Sexo</i>	F	F	F	M	F	F	F	F	M	F	M	F	F
<i>Año</i>	1996	1997	1998	1998	1998	1998	1998	1998	1999	2000	2001	2001	2006
<i>País</i>	España	España	España	España	España	Japón	Japón	Japón	Francia	España	España	Italia	Taiwán
<i>Dosis, (mg/día)</i>	300	300	150	150	150	200	300	300	150	300	450	NC	300
<i>Latencia,</i>													
<i>(meses)</i>	2	2	2	16	5	8	2.5	4	3	2	3	3	6
<i>Recuperación,</i>													
<i>(meses)</i>	9	10	8	4	5	1	1	1	1.5	3	*	1	6
<i>Latencia tras</i>													
<i>reexposición,</i>													
<i>(días)</i>		30				6			27	14			
<i>Análítica</i>													
<i>AST, (UI/l)</i>	638	1938	1090	62	2436	486	1023	591	352	1150	1500	468	189
<i>ALT, (UI/l)</i>	690	2350	1580	127	2556	907	1837	1189	727	2778	2500	519	640
<i>GGT, (UI/l)</i>	156	NC	497	normal	601	NC	NC	NC	225.5	174	NC	506	109
<i>FA, (UI/l)</i>	221	325		normal	174	NC	NC	NC	121	624	NC	258	NC
<i>Bil<sub>total</sub>,</i>													
<i>(mg/dl)</i>	9.9	188		normal	4.67	normal	77	NC	normal	NC	25	8.6	NC
				normal	(mg/dl)	normal	( $\mu$ mol/l)	NC	(mg/dl)	NC	(mg/dl)	(mg/dl)	NC

AST = Aspartato aminotransferasa, ALT = Alanina aminotransferasa, GGT =  $\gamma$ -Glutamilttransferasa, FA = Fosfatasa alcalina, Bil<sub>total</sub> = Bilirrubina total, NC = no consta; \* mejora al retirar pero no especifica cuánto tarda

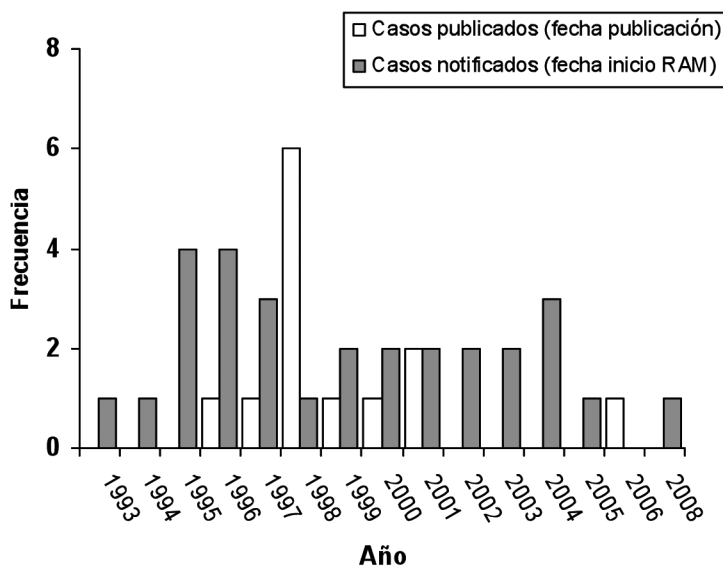


Figura 2. Evolución del número de casos publicados (año de la publicación) y notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (fecha de inicio de la reacción adversa) de hepatitis asociadas a acarbosa.

conocen los mecanismos de la hepatotoxicidad inducida por acarbosa, Hsiao et al<sup>18</sup> apuntan la posibilidad de que la isoenzima CYP2E1 pueda tener algún papel. La sobreexpresión CYP2E1 lleva a la generación de derivados de oxígeno reactivos que tienen efectos perjudiciales a nivel de la proliferación celular, probablemente causados por daño mitocondrial. La acarbosa puede inducir la isoenzima CYP2E1 en ratas<sup>20</sup>. La diabetes mellitus también puede incrementar la expresión del mRNA y proteínas CYP2E1 en animales de experimentación y en humanos<sup>21</sup>. El aumento en la actividad CYP2E1 es muy superior en pacientes de 50 ó más años<sup>22</sup>. En nuestro análisis, la edad de los pacientes fue superior a los 50 años en la mayoría de los casos.

En conclusión, el riesgo potencial de hepatotoxicidad debería tenerse en cuenta siempre que se prescriba la acarbosa. Por ello, y como recoge la ficha técnica, es conveniente realizar un control periódico de las enzimas hepáticas. Pensamos además, que quizás debería evitarse su uso en pacientes con enfermedad hepática crónica o con alto riesgo de daño hepático, como pacientes con VHC o VHB.

### ***3.3. Factores desencadenantes de intoxicación opiácea, en una paciente anciana a tratamiento con fentanilo transdérmico. A propósito de una consulta terapéutica***

La consulta terapéutica que comentamos a continuación fue formulada por un dermatólogo interesado en conocer los posibles factores desencadenantes que pudieron haber contribuido a la intoxicación opiácea, ocurrida en una paciente ingresada en su servicio.

*Caso clínico: Mujer de 92 años a tratamiento con fentanilo transdérmico (25 mcg/h, 1 parche al día), para el dolor. Pautado desde hacía dos meses por su reumatólogo, conseguía así un buen control del dolor. El 22/07/08 presentó psoriasis pustulosa generalizada que cursó con fiebre (38,5° C), requiriendo ingreso hospitalario. Se inició tratamiento con ciclosporina (200 mg al día) para la crisis de psoriasis. El 25/07/08 presentó un cuadro severo de intoxicación opiácea con obnubilación, vómitos, cefalea, mareo intenso, además de alteración de la función renal con un aumento muy marcado de la creatinina. Fue tratada con naltrexona y el cuadro de intoxicación remitió, aunque la función renal seguía alterada (en la fecha de la consulta).*

El fentanilo es un analgésico opioide que interacciona fundamentalmente con el receptor opioide  $\mu$ . Las presentaciones comerciales de fentanilo transdérmico contienen 2,1, 4,2, 8,4, 12,6 y 16,8 mg de principio activo por parche, que liberan 12, 25, 50, 75 y 100 mcg/hora de fentanilo, respectivamente. Está indicado para el control del dolor crónico que requiera analgesia con opioides. Es metabolizado fundamentalmente por el hígado. Aproximadamente un 75 % del fentanilo se excreta en la orina, en su mayoría como metabolitos y en menos del 10 % como fármaco inalterado<sup>23</sup>.

La ficha técnica del fentanilo, en el apartado de advertencias y precauciones especiales de empleo, incluye a la fiebre/aplicación de calor. También informa que sus concentraciones pueden aumentar alrededor de un tercio si la temperatura de la piel aumenta a 40° C y, recomienda monitorizar a los pacientes con fiebre y ajustar la dosis si fuera necesario<sup>23</sup>. Esta información concuerda con la publicada por Ball and Smith<sup>24</sup>, y Frölich et al<sup>25</sup>. Además, la Food and Drug Administration (FDA) publicó en abril de 2008, una nota informativa en la que se recuerda que se debe evitar aplicar calor sobre la

zona de absorción, y acudir al médico si la temperatura fuese mayor de 39° C<sup>26</sup>.

En nuestro caso, por un lado hay que tener en cuenta que la paciente además de fiebre presentaba lesiones en la piel con enrojecimiento, factores que podrían haber influido en la aparición del cuadro, por haber podido contribuir a un aumento en la absorción de fentanilo. En este mismo sentido, Regnard and Pelhman describen cuatro casos de pacientes tratados con fentanilo transdérmico que presentaron depresión respiratoria y sedación, atribuyéndose un aumento en la absorción del fentanilo por fiebre en dos de los casos<sup>27</sup>. Micro-medex también recoge la influencia de la fiebre en la absorción del fentanilo en parches y la precaución que hay que tener en estos casos<sup>28</sup>.

Por otro lado estudiamos la posible interacción entre el fentanilo y la ciclosporina, y aunque no encontramos descritas interacciones conocidas entre estos fármacos, sí que hay estudios con ratones que demostraron que la ciclosporina incrementó la analgesia producida por fentanilo y que esta fue dependiente de la dosis<sup>29</sup>.

Debemos tener en cuenta además, que en pacientes de edad avanzada a tratamiento con ciclosporina la frecuencia de trastornos renales es mayor, es más probable que presenten aumentos de creatinina sérica<sup>30</sup>. Por tanto, en este caso, al tratarse de una paciente de 92 años, el tratamiento con ciclosporina pudo haber contribuido a la alteración de su función renal.

También realizamos una búsqueda en la base de datos FEDRA, que no contenía ningún caso de sospecha de sobredosificación o intoxicación por fentanilo.

En resumen, los principales factores inductores de la intoxicación opiácea en esta paciente podrían haber sido, por un lado, un aumento en la absorción del fentanilo, a consecuencia de la fiebre y el enrojecimiento de la piel, y por otro, una disminución en su eliminación por la alteración de la función renal.

Pensamos que debería tenerse especial precaución en los pacientes a tratamiento con fentanilo transdérmico que presenten fiebre y/o alteraciones cutáneas que pudieran modificar su absorción, y, en consecuencia, debería considerarse la necesidad de ajustar la dosis o incluso modificar la vía de administración.

### **3.4. Reacciones psiquiátricas en niños tratados con montelukast**

*(Reproducido y actualizado de un artículo publicado en el Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid<sup>31</sup>).*

El centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha recibido 16 notificaciones de reacciones adversas psiquiátricas con montelukast desde su comercialización en 1998, 15 (94 %) en niños de entre 2 y 14 años de edad. Sin embargo, según datos de la base de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid, farm@drid, sólo el 51 % de los pacientes que recibieron alguna prescripción de montelukast en el año 2006 eran menores de 14 años.

Se han notificado varios casos de paroniria (un caso se levantaba por la noche y decía “cosas raras”, otro caso presentaba terrores nocturnos), alucinaciones (uno de ellos veía un niño a su lado durante segundos, otro asociado a sonambulismo), nerviosismo (en ocasiones acompañado de hipercinesia, o de agresividad y trastorno de comportamiento) y un caso de crisis maniaca con reexposición positiva, que precisó ingreso hospitalario.

El montelukast está indicado en el tratamiento del asma persistente leve a moderada, en pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas beta-adrenérgicos de acción corta a demanda, y en la profilaxis del asma inducida por el ejercicio. Además, algunas presentaciones también están indicadas como alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes con asma persistente leve (que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que hayan requerido corticosteroides orales), y que no sean capaces de utilizar los corticosteroides inhalados, incluidos los niños de 2 a 5 años de edad<sup>32</sup>.

La única reacción adversa neurológica/psiquiátrica que figura en las fichas técnicas de las especialidades que contienen montelukast detectada en ensayos clínicos es la cefalea, aunque en la presentación de 4 mg granulado también figura la hiperquinesia, observada en un 1-10 % de los 175 pacientes pediátricos de entre 6 meses y 2 años de edad incluidos en un estudio controlado con placebo de 6 semanas de duración. Se citan además, entre las reacciones adversas que han sido detectadas muy raramente tras su comercialización, la aparición de trastornos del sueño como pesadillas, alucinaciones,



somnolencia e insomnio, junto a irritabilidad, excitación y comportamiento agresivo<sup>32</sup>.

En la literatura biomédica se encuentran pocas publicaciones en las que se haga referencia a la aparición de reacciones adversas psiquiátricas por montelukast y en concreto, ningún caso o series de casos. Sin embargo, en una reciente revisión de alteraciones del sueño de causa no respiratoria en niños, se cita al montelukast entre las causas farmacológicas de pesadillas en niños de 3 a 5 años<sup>33</sup>. En otra revisión de trastornos del sueño en ancianos también figura el montelukast en una tabla de fármacos de uso habitual que pueden originar pesadillas y trastornos del sueño<sup>34</sup>. En un estudio de eventos ligados a la prescripción, realizado en el Reino Unido, en 15.612 pacientes a los que su médico de familia prescribió montelukast, entre diciembre de 1996 y mayo de 1998 se detectaron 36 casos de insomnio y 8 de sueños anormales<sup>35</sup>. También en el Reino Unido, de las primeras 173 notificaciones recibidas con montelukast tras su comercialización, en 15 figuraban reacciones psiquiátricas, como agitación e inquietud<sup>36</sup>.

Por estos motivos se han revisado las reacciones adversas psiquiátricas con montelukast notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia. En FEDRA, la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, a 19 de marzo de 2007 existían 67 notificaciones espontáneas (excluidas las procedentes de estudios) de reacciones adversas psiquiátricas en las que figura montelukast como fármaco sospechoso, el 24 % de las 276 notificaciones espontáneas con montelukast. En 48 de los 67 casos montelukast es el único fármaco que figura en la notificación. Con zafirlukast sólo 2 (4 %) de las 45 notificaciones recibidas comunican reacciones adversas psiquiátricas.

En las notificaciones de RAM psiquiátricas con montelukast la mediana de edad es de 8 años (rango de 6 meses a 75 años), siendo menores de 18 años 43 (64,2 %) casos y de edad desconocida únicamente 2. En cuanto al sexo son mujeres el 23,3 % de los menores de 18 años y el 58,3 % de los mayores de 18 años. Se consideraron graves el 25,6 % de las reacciones psiquiátricas en menores de 18 años y el 8,3 % de las notificadas en mayores de 18 años. En la tabla 5 figuran todas las reacciones adversas psiquiátricas notificadas y las ocurridas en menores de 18 años.

Tabla 5.  
*Reacciones adversas psiquiátricas con montelukast notificadas espontáneamente al Sistema Español de Farmacovigilancia (hasta el 19/3/2007)*

Reacción Adversa	Total, n	En < 18 años, n (%)
Trastornos del sueño	38	24 (63)
insomnio	16	7 (43,8)
paroniria	12	10 (83,3)
sueños anormales	3	3 (100)
somnia	5	3 (60)
sonambulismo	2	2 (100)
Nerviosismo*	27	19 (70,4)
Hiperquinesia	4	4 (100)
Agresividad	7	6 (86)
Agitación	4	1 (25)
Ansiedad	8	2 (25)
Alucinaciones	7	7 (100)
Neurosis	2	2 (100)
Trastorno de personalidad	2	2 (100)
Reacción maniaca	1	1 (100)
Intento de suicidio	1	0 (0)
Anorexia	5	4 (80)
TOTAL PSIQUIÁTRICAS	67	43 (64)
TOTAL	276	126 (46)

\* El término incluye excitabilidad, inquietud, irritabilidad, nerviosismo, temblor interno, temblor nervioso y tensión nerviosa

Es de destacar que el perfil de reacciones adversas notificadas en niños es diferente al de adultos, predominando dentro de los trastornos del sueño el insomnio en adultos y las alteraciones de tipo paronirias, sonambulismo, y sueños anormales en niños. También predominan en niños las notificaciones de trastornos de comportamiento del tipo de excitabilidad, irritabilidad, agresividad, y en los adultos ansiedad y agitación. Los casos de hiperquinesia, alucinaciones, neurosis, trastornos de la personalidad y reacción maniaca solo se han notificado en niños.

El diferente perfil de notificación de RAM por montelukast en niños que en adultos podría estar indicando una susceptibilidad diferente al medicamento en estas dos poblaciones. La menor frecuencia de notificación de reacciones adversas psiquiátricas con el otro antagonista de leucotrienos, el zafirlukast, coincide con los datos de menor uso en la población infantil, ya que

solo está indicado a partir de 12 años de edad y en 2006 en farm@drid no figuran prescripciones en menores de 16 años.

En resumen, es importante tener en cuenta la posibilidad de aparición de reacciones adversas psiquiátricas cuando se prescribe montelukast en el tratamiento del asma en niños, pues la no identificación del fármaco como una posible causa puede dar lugar a la realización de pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios o de reexposición tras reacciones adversas que pueden ser graves.

Aunque la mayoría de las reacciones adversas psiquiátricas recogidas en FEDRA aparecen en la ficha técnica de los medicamentos que contienen montelukast, la poca información de las mismas en la bibliografía nos parece motivo suficiente para animar a que se sigan notificando, aunque no sean graves y el medicamento lleve ya más de 5 años comercializado.

**Actualización de las reacciones adversas notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia:** Desde esta última revisión hasta el 6 de febrero de 2009, se han introducido en FEDRA 33 notificaciones espontáneas más de reacciones adversas psiquiátricas en las que figura montelukast como fármaco sospechoso, el 46 % de las 72 notificaciones espontáneas con montelukast recibidas en este periodo, frente al 24 % de lo que suponían hasta esta fecha. En esas 33 notificaciones se notifican 44 reacciones adversas incluidas en trastornos psiquiátricos según la clasificación MedDRA 11.1. En 32 de los 33 casos montelukast es el único fármaco que figura como sospechoso en la notificación, y en 25 es el único fármaco que figura que estuviera tomando el paciente.

En este periodo, en los casos notificados de RAM psiquiátricas con montelukast la mediana de edad es de 6 años (rango de 5 meses a 80 años) dos años menos que en el anterior periodo, siendo menores de 18 años 20 (60 %) casos y de edad desconocida 2. En cuanto al sexo son mujeres el 40 % de los menores de 18 años y el 73 % de los mayores de 18 años. Se consideraron graves el 45 % de las reacciones psiquiátricas notificadas en menores de 18 años y el 27 % de las notificadas en mayores de 18 años. En la tabla 6 figuran todas las reacciones adversas psiquiátricas recogidas en la base de datos y las ocurridas en menores de 18 años en el nuevo periodo analizado.

Tabla 6.  
*Reacciones adversas psiquiátricas con montelukast notificadas espontáneamente al Sistema Español de Farmacovigilancia cargadas en FEDRA entre el 20/3/2007 y el 6/2/2009*

Reacción Adversa	Total, n	En < 18 años, n (%)
Alteraciones del sueño	21	11 (52)
<i>Insomnio</i>	12	5 (42)
<i>Parasomnias (pesadillas)</i>	6	3 (50)
<i>Trastorno del sueño n.e.</i>	2	2 (100)
<i>Terror nocturno</i>	1	1 (100)
Alt. del comportamiento y de la conducta	5	4 (80)
Agresión	3	2 (67)
<i>Cambio de personalidad</i>	1	1 (100)
<i>Alteración de conducta</i>	1	1 (100)
Taquifrenia	1	0
Llanto	1	1 (100)
Síntomas de ansiedad	8	6 (75)
<i>Agitación</i>	3	3 (100)
<i>Nerviosismo</i>	5	3 (60)
Reacción de pánico	1	1 (100)
Trastorno obsesivo-compulsivo	1	1 (100)
Tic	1	1 (100)
Comportamiento suicida	2	1 (50)
<i>Suicidio consumado</i>	1	0
<i>Ideación suicida</i>	1	1 (100)
Alucinaciones	3	2 (67)
TOTAL PSIQUIÁTRICAS	44	28 (64)

### 3.5. Fluoroquinolonas: reacciones adversas asociadas a su utilización

En 1978 se introduce en el mercado la primera fluoroquinolona (FQ) norfloxacin, indicada exclusivamente en infecciones del tracto urinario debido su corta vida plasmática y baja distribución a tejidos<sup>37</sup>. Modificaciones estructurales posteriores dieron lugar al resto de las fluoroquinolonas disponibles - ciprofloxacino (1987), ofloxacino (1991), levofloxacino (1997) y moxifloxacino (1999) - con mayor espectro antibacteriano, lo que permite su utilización en el tratamiento de infecciones sistémicas<sup>38</sup>.

Las fluoroquinolonas son en general bien toleradas, la presencia de una estructura básica común justifica un perfil de seguridad similar para todas ellas, aunque los distintos radicales pueden explicar algunas diferencias en la

incidencia y gravedad de sus efectos adversos<sup>39-41</sup>. Cuatro FQ fueron retiradas del mercado por problemas de seguridad: 1) Trovafloxacino, comercializada en España en 1998, se retiró en 1999 por asociarse con alteraciones hepáticas graves e impredecibles. 2) Grepafloxacino, también comercializada en 1998 y retirada en 1999, en este caso por inducir alargamiento del intervalo QTc y arritmias ventriculares graves con casos de torsade de pointes. 3) Temafloxacino, retirada en EEUU en 1992 a los cuatro meses de su comercialización (por lo que no llegó al mercado español) por producir un síndrome multiorgánico de hemólisis, fallo renal, coagulopatía y, a veces, fallo hepático. 4) Gatifloxacino, retirada del mercado en 2006 por el laboratorio responsable debido a su potencial de provocar reacciones de hipoglucemia e hiperglucemia (no comercializada en España).

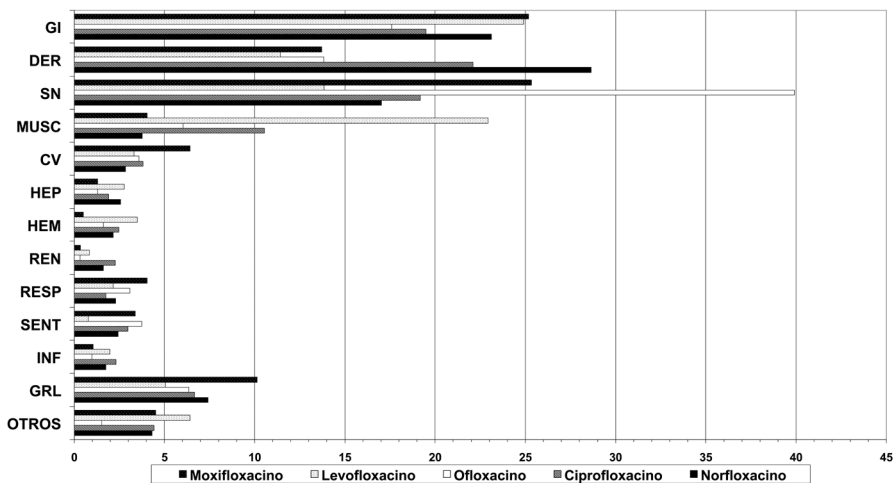
Aunque alteraciones de estos tipos han sido descritas con las FQ disponibles, su incidencia parece ser baja, y los efectos adversos que figuran como más frecuentes con todas ellas son las alteraciones digestivas (2-20 %), seguidas de síntomas neuropsiquiátricos (1-10 %) y reacciones cutáneas (0,5-3 %) <sup>42-45</sup>.

Otros: alteraciones visuales, auditivas y del olfato, disnea o astenia han sido descritas con las FQ aunque con muy baja incidencia.

La tabla 7 muestra el número de notificaciones registradas en la base de datos FEDRA para cada una de las FQ, desde la fecha de su comercialización hasta diciembre de 2008, el número de reacciones incluidas en ellas y la gravedad asignada. La figura 3 muestra las reacciones notificadas (%) para cada FQ, agrupadas en los órganos o sistemas correspondientes.

Tabla 7.  
*Notificaciones registradas en FEDRA hasta diciembre de 2008*

	Fecha autorización	Notificaciones (n)	Reacciones adversas (n)	Gravedad	
				Grave	No grave
Norfloxacino	1978	421	740	65	356
Ciprofloxacino	1987	1672	2805	387	1285
Ofloxacino	1991	291	614	42	249
Levofloxacino	1997	1154	1661	474	680
Moxifloxacino	1999	806	2368	252	887



**GI.** Trastornos gastrointestinales. **HEM.** Trastornos de la sangre y sistema linfático. **DER.** Trastornos de la piel y tejido subcutáneo. **REN.** Trastornos renales y urinarios. **SN.** Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos. **RESP.** Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. **MUSC.** Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo. **SENT.** Trastornos oculares, del oído y del laberinto. **CV.** Trastornos cardíacos y vasculares. **INF.** Infecciones e infestaciones. **HEP.** Trastornos hepatobiliares. **GRL.** Trastornos generales y en el lugar de administración. **OTROS.** Trastornos de metabolismo, nutrición, sistema inmunológico, aparato reproductor, mama, embarazo y puerperio; lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento; exploraciones complementarias.

Figura 3. Sospechas de reacciones adversas incluidas en FEDRA hasta diciembre de 2008.

En general y tal y como cabía esperar de la información disponible, los trastornos más notificados corresponden al tracto gastrointestinal, piel y sistema nervioso. Aunque los 5 principios activos presentan perfiles similares, se observan algunas diferencias:

- Ofloxacin, con un elevado porcentaje de trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos (39,90 %), claramente superior al del resto de las FQ, en parte esperable de su estructura química que sugiere un riesgo mayor de este tipo de reacciones. Entre ellas figuran, tanto alteraciones psiquiátricas como neurológicas, destacando como más habituales entre las primeras: insomnio, nerviosismo, ansiedad, agitación y alucinaciones, y entre las segundas: cefalea, mareo y temblor. Se han comunicado también algunas reacciones más graves: 2 casos de psicosis, 2 trastornos esquizofrénicos y 1 intento de suicidio.

- Levofloxacin, en el que los trastornos musculoesqueléticos notificados representan unos 22,94 % del total, sólo superados por los gastrointestinales y sensiblemente superiores a los del resto de las FQ. Entre estas reacciones destacan: tendinitis, mialgia, trastorno tendinoso, ruptura tendinosa y artralgia, y se han notificado también 3 casos de rabdiomiolisis.
- Norfloxacin, con un 28,65 % de alteraciones dermatológicas, principalmente prurito, urticaria y erupción eritematosa, aunque también se han registrado reacciones más graves: 2 casos de síndrome de Stevens-Johnson y 1 de necrolisis epidérmica.
- Moxifloxacin, en el que los trastornos generales suponen un 10,14 % de las reacciones notificadas, destacando malestar general, astenia y dolor. Las alteraciones cardiovasculares representan para moxifloxacin un 6,42 %, ligeramente superior al del resto, siendo las más habituales: palpitaciones, rubefacción, hipotensión e hipertensión.

La tabla 8 recoge, para cada principio activo, las reacciones adversas más notificadas. En general son conocidas, esperadas y coinciden con las que figuran como habituales en sus fichas técnicas. Hay que destacar que, mientras la reacción más notificada con cada molécula representa en torno al 7 % del total, con levofloxacin los casos de diarrea suponen casi un 18 %, y aunque este trastorno ha sido uno de los habituales con todas las FQ, en el resto solo representa entre el 4-7 %. Además, el 38 % de estas notificaciones de levofloxacin fueron evaluadas como graves, mientras para el resto de las FQ solo fueron graves entre el 9 y el 18 %. Sorprende también que para levofloxacin reacciones como tendinitis, trastorno tendinoso y ruptura tendinosa han sido de las más notificadas, que no figuran en el resto de las FQ. La tabla 9 recoge el número de notificaciones de sospecha de tendinitis, trastorno tendinoso, tenosinovitis y ruptura tendinosa para cada principio activo, el porcentaje que representa frente al total, y las evaluadas como graves. En la notificación de ruptura tendinosa de ofloxacin, en una de las de ciprofloxacino y moxifloxacin y en 4 de las de levofloxacin, figura también tendinitis como reacción adversa. El tendón de Aquiles fue el mayoritariamente afectado.

Tabla 8.  
Reacciones adversas más notificadas para cada principio activo

Reacción adversa	Ciproflo- xacino, n (%)	Levoflo- xacino, n (%)	Moxiflo- xacino, n (%)	Norflo- xacino, n (%)	Oflo- xacino, n (%)
Diarrea	175 (6,24)	298 (17,94)	169 (7,1)	34 (4,6)	23 (3,7)
Prurito	134 (4,78)	41 (2,5)	64 (2,7)	48 (6,5)	28 (2,9)
Tendinitis	113 (4,03)	180 (10,8)			
Erupción	109 (3,89)	33 (2,0)		20 (2,7)	
Urticaria	95 (3,39)		78 (3,3)	42 (5,7)	
Erupción eritematosa	94 (3,35)	38 (2,3)		41 (5,5)	15 (2,4)
Dolor abdominal	80 (2,85)	32 (1,9)	80 (3,4)	27 (3,6)	
Mareo	74 (2,64)	24 (1,4)	141 (5,9)	30 (4,0)	18 (2,9)
Náuseas	72 (2,57)		92 (3,9)	29 (3,9)	26 (4,2)
Vómitos	72 (2,57)		105 (4,4)	27 (3,6)	19 (3,1)
Cefalea				25 (3,4)	23 (3,7)
Insomnio					48 (7,8)
Nerviosismo			57 (2,4)		26 (4,2)
Temblor			85 (3,6)		16 (2,6)
Mialgia		66 (4,0)			
Trastorno tendinoso		61 (3,7)			
Rotura tendinosa		23 (1,4)			
Malestar general			87 (3,7)		

Tabla 9.  
Notificaciones de tendinitis, trastorno tendinoso, tenosinovitis y ruptura tendinosa,  
asociadas a fluorquinolonas

	Tendinitis, n (%)	Trastorno tendinoso, n (%)	Tenosinovitis, n (%)	Ruptura tendinosa, n (%)
Norfloxacin	6 (0,8)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)
Ciprofloxacino	113 (4,0)	22 (0,8)	4 (0,5)	3 (0,1)
Ofloxacino	6 (1,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Levofloxacino	180 (10,8)	61 (3,4)	1 (0,1)	23 (1,4)
Moxifloxacino	20 (0,8)	4 (0,2)	1 (0,1)	2 (0,1)

Fuente: FEDRA 2.0



## Bibliografía

1. Esteban C, Ibáñez R, Salgueiro E, Manso G. Impact of the spanish pharmacovigilance system recommendations on the publication of cases of adverse drug reaction. *Aten Primaria* 2008;40:555-8.
2. Ranelato de estroncio. Boletín de la Tarjeta Amarilla del Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León 2007;24:3.
3. Ficha Técnica ranelato de estroncio [Internet]: Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [acceso 18 de diciembre de 2008]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
4. European Medicines Agency (EMA) [online]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/H-560-PI-en.pdf> [acceso 10 de diciembre de 2007].
5. Flórez JC, Freijanes J, and Flórez J. Insulina y Fármacos antidiabéticos. Glucagón. En: Flórez J, Armijo JA, and Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 5ª Ed. Barcelona. Elsevier España S.L. 2008:1051-72.
6. Ficha técnica acarbose [Internet]: Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [acceso 18 de diciembre de 2008]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
7. Anónimo. Acarbose. En: Duplay D et al. *Physicians' Desk Referente*. 59 th ed. Montvale (New Jersey). Thomsom PDR. 2005:850-53.
8. Anónimo. Acarbose para la diabetes mellitus. *Medical Letter* 1996;18:21-2.
9. De la Vega J, Crespo M, Escudero JM, Sánchez L, Rivas LL. Acarbose-induced acute hepatitis. Report of two events in the same patient. *Gastroenterol hepatol* 2000; 23:282-4.
10. Andrade RJ, Lucena MI, Rodríguez-Mendizabal M. Hepatic injury caused by acarbose. *Ann Intern Med* 1996;124:931.
11. Carrascosa M, Pascual F, Aresti S. Acarbose-induced acute severe hepatotoxicity. *Lancet* 1997;349:698-9.
12. Díaz-Gutierrez FL, Ladero JM, Díaz-Rubio M. Acarbose-induced acute hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:481.

13. Andrade R, Lucena M, Vega J, Torres M, Salmerón F, Bellot V, et al. Acarbose –associated hepatotoxicity. *Diabetes Care* 1998;21:2029-30.
14. Fujimoto Y, Ohhira M, Miyokawa N, Kitamori S, Kohgo T. Acarbose-induced hepatic injury. *Lancet* 1998;351:340.
15. Menecier D, Zafrani ES, Dhumeaux D, Mallat A. Hépatite aiguë induite par l'acarbose. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1999;23:1398.
16. Benavente A, Maraver A, Talavera A, Barrios A. Acute hepatitis induced by acarbose. *Med Clin (barc)* 2001;117:317-8.
17. Madonia S, Pietrosi G, Pagliaro L. Acarbose-induced liver injury in an anti-hepatitis C virus positive patient. *Dig Liver Dis* 2001;33:615-6.
18. Hsiao S, Liao L, Cheng P, Wu T. Hepatotoxicity associated with acarbose therapy. *Ann Pharmacother* 2006;40:151-4.
19. Taniai N, Akimaru K, Ishikawa Y, Kanada T, Kakinuma D, Mizuguchi Y et al. Hepatotoxicity caused by both tacrolimus and cyclosporine after living donor liver transplantation. *J Nippon Med Sch* 2008;75:187-91.
20. Wang PY, Kaneko T, Wang Y, Sato A. Acarbose alone or in combination with ethanol potentiates the hepatotoxicity of carbon tetrachloride and acetaminophen in rats. *Hepatology* 1999;29:161-5.
21. Wodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signalling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology* 2002;35:263-73.
22. Bebia Z, Buch SC, Wilson JW, Frye RF, Romkes M, Cechetti et al. Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:618-27.
23. Ficha Técnica fentanilo [Internet]: Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [acceso 20 de febrero de 2009]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
24. Ball AM, Smith KM. Optimizing transdermal drug therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1337-46.
25. Frölich M, Giannotti A, Modell JH. Opioid overdose in a patient using a fentanyl patch during treatment with a warming blanket. *Anesth Analg* 2001;93:647-8.
26. FDA Patient Safety News: Show #74, April 2008. Fentanyl (Duragesic) Patches Recalled. 2008.

27. Regnard C, Pelham A. *Severe* respiratory depression and sedation with transdermal fentanyl: four case studies. *Palliat Med* 2003; 17:714-16.
28. Drugdex drug evaluations: fentanyl. Micromedex Healthcare Series. [acceso 30 de julio de 2008] Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.
29. Cirella VN, Pantuck CB, Lee YJ, Pantuck EJ. Effects of cyclosporine on anesthetic action. *Anesth Analg* 1987; 66:703-6.
30. Ficha Técnica ciclosporina [Internet]: Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [acceso 20 de febrero de 2009]. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
31. Montelukast. Boletín RAM del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid 2007;14 (1): 5-6.
32. Fichas técnicas españolas, en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
33. Moore M, Allison D, Rosen CL. A Review of Pediatric Nonrespiratory Sleep Disorders. *Chest* 2006;130: 1252-63.
34. Harbison J. Sleep disorders in older people. *Age and Ageing* 2002;31-S2:6-9.
35. Biswas P, Wilton L, Pearce G, Shakir S. The pharmacovigilance of montelukast: results of a post-marketing surveillance study on 15612 patients in England. 8th-Annual Meeting European Society of Pharmacovigilance, page 86, 21 September 2000.
36. Merck's Singulair cited in 173 U.K. ADR case reports since Feb. Launch. FDC Reports Pink Sheet Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology 1998; 60:17.
37. Mariño Vargas C, Solari Zerpa L. Nuevas y viejas quinolonas. *Rev Med Hered* 2002;13(4):153-160.
38. Andriole VT. The quinolones: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl2: S113-9.
39. Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1859-66.
40. Gutiérrez-Zufiaurre N. Relación entre estructura, actividad y efectos adversos de las quinolonas. *Rev Esp Quimioterap* 2004;17(3):232-243.

41. Ball P. Adverse drug reactions: implications for the development of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51 Suppl. S1:21-7.
42. Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(5):261-8
43. Morejón García M, Salup Díaz R. Actualización en Quinolonas. *Electron J Biomed* 2003;1(3);170-8.
44. DrugDex Evaluations. Micromedex health care series [Base de datos en internet]. New York: Thomson Reuters. 2009; [citado el 17 feb 2009]. Disponible bajo suscripción en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.
45. Fichas Técnicas: norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino [Internet]: Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [acceso 10 de febrero de 2009]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.