

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 13, n.º 1 • enero - marzo 2015



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Riesgo de muerte súbita con el uso concomitante de cotrimoxazol y algunos inhibidores del sistema renina-angiotensina
- Ziprasidona y riesgo de síndrome de DRESS
- Qué se debe notificar
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Riesgo de muerte súbita con el uso concomitante de cotrimoxazol y algunos inhibidores del sistema renina-angiotensina ■

Muchos ingresos de pacientes de edad avanzada con efectos adversos a medicamentos se producen por una interacción farmacológica y se podrían haber evitado.¹ Varios estudios muestran que en un 90% de los casos de efectos adversos por interacciones en pacientes hospitalizados son de tipo farmacodinámico, es decir, por adición o por antagonismo de los efectos conocidos de los medicamentos.²

Algunas publicaciones recientes han alertado de que el uso concomitante de trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) y un inhibidor del sistema renina-angiotensina puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia y de muerte súbita. Los resultados de un estudio publicado en 2010 mostraron que entre pacientes de edad avanzada tratados con **un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II)**, el uso de cotrimoxazol se asocia a un incremento del riesgo de ingreso por hiperpotasemia, en comparación con otros antibióticos.³ En otro estudio en pacientes de edad avanzada tratados con espironolactona, el tratamiento concomitante con cotrimoxazol también se asoció a un aumento del riesgo de hiperpotasemia.⁴

A finales de 2014, los resultados de un estudio de casos y controles mostraron que en pacientes de edad avanzada tratados con un IECA o un ARA II, la administración concomitante de cotrimoxazol aumenta el riesgo de muerte súbita.⁵ En este estudio, a partir de bases de datos de prescripción en Canadá, se identificaron a los pacientes mayores de 65 años tratados con un IECA o un ARA II. De esta cohorte, 1.027 casos que murieron durante los primeros 7 días de exposición a un antibiótico para una infección urinaria (como cotrimoxazol, amoxicilina, ciprofloxacina, o nitrofurantoína) fueron emparejados con cerca de 3.700 controles que habían recibido también antibióticos, pero que no habían muerto. En comparación con la amoxicilina, el uso de cotrimoxazol se asoció a un aumento del riesgo de muerte súbita (OR ajustado de 1,38; IC95% 1,09-1,76).

En una publicación reciente de los mismos autores, el uso de cotrimoxazol en pacientes de edad avanzada tratados con espironolactona también se asoció a un aumento del riesgo de muerte súbita.⁶ A partir de 11.968 pacientes que sufrieron una muerte súbita mientras recibían espironolactona, se identificaron 328 que murieron durante los 14 primeros días tras la exposición a un antibiótico. En comparación con la amoxicilina, el cotrimoxazol se asoció a un riesgo de más del doble de muerte súbita (OR ajustado de 2,46; IC95% 1,55-3,90). El uso de ciprofloxacina y de nitrofurantoína también se asoció a un pequeño incremento del riesgo de muerte súbita, pero no se observó este riesgo con norfloxacina.

Los autores atribuyen este riesgo a una muerte por arritmia no diagnosticada a causa de una hiperpotasemia, y sugieren que en pacientes tratados con un IECA, un ARA II o con espironolactona se debería considerar un antibiótico alternativo o limitar la dosis y la duración del tratamiento con cotrimoxazol.

El trimetoprim puede producir hiperpotasemia, que se atribuye a las propiedades ahorradoras de potasio similares a las de la amilorida. El bloqueo de los canales de sodio inducido por el trimetoprim en el túbulo distal renal inhibe la secreción de potasio en orina, y favorece su reabsorción y la hiperpotasemia. Se suele producir durante los primeros 3 a 10 días (habitualmente 4 a 5 días) de tratamiento. Aunque se puede producir una hiperpotasemia clínicamente relevante en ausencia de factores predisponentes, tendrían más riesgo los pacientes con alteración renal o en otras situaciones que afectan la homeostasis del potasio (como un hipoadosteronismo), los tratados con otros fármacos que alteran el potasio (como IECA, AINE, diuréticos ahorradores de potasio), o los que toman dosis altas de trimetoprim.⁷

Los efectos adversos por una interacción farmacodinámica son frecuentes, previsibles, y por tanto evitables, compatibles con el perfil de toxicidad del medicamento. Aunque el trimetoprim o el cotrimoxazol no son muy prescritos en nuestro medio, hay que tener presente el riesgo de hiperpotasemia en pacientes tratados con

IECA, ARA II o espironolactona, evitar su combinación o, si no es posible, vigilar las concentraciones plasmáticas de potasio y también las de sodio (por el riesgo de hiponatremia).

Bibliografía

1. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003;289:1652-8.
2. Interactions médicamenteuses: très souvent d'ordre pharmacodynamique. *Rev Prescrire*. 2014;34:836.
3. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010;170:1045-49.
4. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Yao Z, Helligs C, Garg AX, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ*. 2011;343:d5228.
5. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, et al; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ*. 2014;349:g6196.
6. Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN; for the Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ*. 2015;187:E138-43.
7. Perazella M A. Trimethoprim-induced hyperkalemia: clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2000;22:227-36.

Ziprasidona y riesgo de síndrome de DRESS

El síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) o también conocido como el síndrome de hipersensibilidad multiorgánico, es una reacción rara pero muy grave causada por medicamentos; su mortalidad es de hasta un 10%. Se define por la presencia de una erupción cutánea o dermatitis exfoliativa con eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y complicaciones sistémicas, como alteración hepática o renal, infiltrados cardíacos o pulmonares.¹

Los principales fármacos implicados en el síndrome de DRESS son los antiepilépticos, alopurinol, sulfamidas, minociclina y dapsona. Varios medicamentos de comercialización reciente han sido involucrados en casos notificados del síndrome. En 2012 se alertó del riesgo de reacciones dermatológicas graves, incluido el síndrome de DRESS, en pacientes tratados con **ranelato de estroncio** (▼Osseor®, ▼Protelos®).² Como muchos otros antiepilépticos, la **lacosamida** (Vimpat®) también ha sido recientemente implicada.³ El **regorafenib** (▼Stivarga®), un derivado del sorafenib autorizado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y de tumores del estroma gastrointestinal; el **febuxostat** (Adenuric®), un inhibidor de la xantina oxidasa comercializado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en caso de depósitos de uratos, y el **vemurafenib** (▼Zelboraf®), indicado para el tratamiento del melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva, también han sido implicados.⁴⁻⁶

A finales de 2014, la FDA alertó del riesgo del síndrome de DRESS asociado al tratamiento con ziprasidona (Zeldox®, Zypsilan®, y genéricos), a raíz de la notificación de seis casos en pacientes tratados.⁷ La ziprasidona está autorizada para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y de los episodios maníacos o mixtos de intensidad moderada asociados al trastorno bipolar

en adultos, niños y adolescentes de 10-a 17 años. El análisis de los seis casos notificados ha mostrado que los pacientes presentaron el cuadro entre 11 y 30 días después del inicio del tratamiento. En tres casos, los pacientes también tomaban otros fármacos que se han relacionado con este síndrome. Ninguno de los pacientes murió. Además, se han publicado algunos casos del síndrome de DRESS en pacientes tratados con ziprasidona,⁸⁻¹⁰ y con olanzapina.^{11,12} En estos casos el cuadro comenzó tras 11 días a tres semanas de iniciar el tratamiento con ziprasidona, y en un caso los síntomas se volvieron a presentar al reintroducir el fármaco.

Aunque es un efecto adverso raro del tratamiento con antipsicóticos, hay que informar a los pacientes para que reconozcan los síntomas del DRESS. En caso de que un paciente tratado con ziprasidona presente estas manifestaciones, hay que solicitar atención médica urgente y suspender el medicamento.

Bibliografía

1. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Cutaneous adverse drug reactions. *Rev Med Interne*. 2014; 4 noviembre.
2. Ranelato de estroncio: riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves, y nuevas contraindicaciones de uso. Butll Farnacovigilància Catalunya. 2012;10:7-8. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletn_farmacovigilancia/documents/arxiu/bf_v10_n2e.pdf Consultado 17 febrero 2015.
3. Lacosamide: hypersensibilités graves. *Rev Prescrire*. 2015;35:104.
4. Régorafenib: hypersensibilités multiorganiques. *Rev Prescrire*. 2014;34:749.
5. Febuxostat: syndromes de Lyell et hypersensibilités graves ajoutés dans le RCP. *Rev Prescrire*. 2015;35:101.
6. Vémurafenib (Zelboraf) avec plus de recul. *Rev Prescrire*. 2014;34:893.
7. FDA Drug Safety Communication: FDA reporting mental health drug ziprasidone (Geodon) associated with rare but potentially fatal skin reactions. Diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm426624.htm> Consultado 17 febrero 2015.
8. Tsai CF, Tsai SJ, Hwang JP. Ziprasidone-induced hypersensitivity syndrome in an aged schizophrenia patient. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:797-9.
9. Gordon JS, Neyman KM, Wells RD, Chen SC. *Cutis*. 2012;89:180-2. Disponible en: www.cutis.com/the-publication/past-issues-single-view/drug-rash-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms-dress-syndrome-letter/c0355b15ae6696eac5498310137be5b/ocregister.html Consultado 17 febrero 2015.
10. Kim MS, Kim SW, Han TY, Son SJ, Lee JH, Kim EJ. Ziprasidone-induced hypersensitivity syndrome confirmed by reintroduction. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):e267-8.
11. Raz A, Bergman R, Eilam O, Yungerman T, Hayek T. A case report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Med Sci*. 2001;321:156-8.
12. Prevost P, Bédry R, Lacoste D, Ezzedine K, Haramburi F, Milpied B. Hypersensitivity syndrome with olanzapine confirmed by patch tests. *Eur J Dermatol*. 2012;22:126-7.

Qué se debe notificar ■

El objetivo principal del Programa de Tarjeta Amarilla (www.targetagroga.cat) es la identificación de reacciones adversas a medicamentos previamente desconocidas. Además, la notificación espontánea también es útil para caracterizar mejor los problemas de seguridad de los medicamentos, aunque sean reacciones ya descritas.

Para conseguir estos objetivos es esencial que se notifique lo siguiente:

- Todas las sospechas de reacciones desconocidas o inesperadas.
- Todas las sospechas de reacciones graves o mortales, las que requieran ingreso hospitalario o alarguen la estancia hospitalaria, las que tengan efectos irreversibles o generen una discapacidad, y las malformaciones congénitas.
- Todas las sospechas de reacciones adversas en pacientes tratados con fármacos sometidos a seguimiento adicional, identificados con el triángulo negro invertido (▼) (véase Butllí Farmacovigilància Catalunya 2013;11:18), como los incluidos en los cua-

Medicamentos de prescripción

ácido valproico, valproato sódico, valpromida (▼Depamide®, ▼Depakine®, y genéricos)
apixabán (▼Eliquis®)
artemimol/piperquina (▼Eurartesim®)
avanafil (▼Spedra®)
bromfenaco (▼Yellow®)
bromuro de acilidinio (▼Bretaris®, ▼Eklira®)
bromuro de glicopirronio (▼Enurev®, ▼Seebri®, ▼Tovanor®)
ciproterona/etinilestradiol (▼Dialider®, ▼Diane®, ▼Gyneplon® y genéricos)

clormadinona/etinilestradiol (▼Balianca®, ▼Belara®, ▼Elynor®, y genéricos)
dapagliflozina (▼Forxiga®)
fidaxomicina (▼Difclir®)
indacaterol/glicopirronio (▼Ultibro®, ▼Ulnar®, ▼Xoterna®)
linaclotida (▼Constella®)
linagliptina (▼Trajenta®); linagliptina/metformina (▼Jentaduet®)
lisdexanfetamina (▼Elvanse®)
lixisenatida (▼Lyxumia®)
mebutato de ingenol (▼Picato®)
mirabegrón (▼Betmiga®)

nalmefeno (▼Selincro®)
nomegestrol/estradiol (▼Zoely®)
perampanel (▼Fycopma®)
retigabina (▼Trobal®)
rivaroxabán (▼Xarelto®)
roflumilast (▼Daxas®, ▼Libertek®)
tetradecilsulfato de sodio (▼Veinfibro®)
tiocolchicósido/paracetamol (▼Adalgur®)
trimetazidina (▼Idaptan®, y genéricos)
vacuna hexavalente (▼Hexyon®)
vareniclina (▼Champix®)
vilanterol/fluticasona (▼Relvar Ellipta®)

Medicamentos de prescripción y diagnóstico hospitalario

abiraterona (▼Zytiga®)
afatinib (▼Giotrif®)
anagrelida (▼Xagrid®)
boceprevir (▼Victrelis®)
cilostazol (▼Equisol®, ▼Pletal®)
dabrafenib (▼Tafinlar®)
daclatasvir (▼Daklinza®)
deferasirox (▼Exjade®)

denosumab (▼Xgeva®)
enzalutamida (▼Xtandi®)
everolimús (▼Votubia®)
folitropina alfa (▼Bemfola®)
gaxilosa (▼Lactest®)
imatinib (▼Glivec®)
lapatinib (▼Tyverb®)
levonorgestrel (▼Jaydess®)

ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®)
ruxolitinib (▼Jakavi®)
simeprevir (▼Olysio®)
sofosbuvir (▼Sovaldi®)
telaprevir (▼Incivo®)
vandetanib (▼Caprelsa®)
vemurafenib (▼Zelboraf®)

Medicamentos de uso hospitalario

afibercept (▼Eylea®, ▼Zaltrap®)
agalsidasa alfa (▼Replagal®)
axitinib (▼Inlyta®)
belatacept (▼Nulojix®)
belimumab (▼Benlysta®)
brentuximab vedotina (▼Adcetris®)
bromelaína (▼Nexobrid®)
cabazitaxel (▼Evtana®)
canakinumab (▼Ilaris®)
catridecacog -factor XIII- (▼Novothirteen®)
ceftarolina fosamil (▼Zinforo®)
clevidipino (▼Cleviprex®)
clofarabina (▼Evoltra®)
clostridium histolyticum (▼Xiapex®)
complejo hierro dextrano (▼Cosmofer®)
crizotinib (▼Xalkori®)
decitabina (▼Dacogen®)
dexmedetomidina (▼Dexdor®)
dolutegravir (▼Tivicay®)
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir (▼Stribild®)
emtricitabina, rilpivirina, tenofovir (▼Eviplera®)
eribulina (▼Halaven®)

fampridina (▼Fampyra®)
hierro (▼Monoferro®), hierro carboximaltosa (▼Ferinject®), hierro sacarosa (▼Feriv®, ▼Venofer®, y genéricos)
fingolimod (▼Gilenya®)
florbetabeno [18F] (▼Neuraceq®)
florbetapir [18F] (▼Amyvid®)
gadoversetamida (▼Optimark®)
galsulfasa (▼Naglazyme®)
hidroxietilalmidón (▼Isohes®, ▼Viaspan®, ▼Volulyte®, ▼Voluven®)
idursulfasa (▼Elaprase®)
inmunoglobulina humana normal (▼Hizentra®)
infiximab (▼Remsima®)
inhibidor c1 esterasa (▼Cinryze®)
ipilimumab (▼Yervoy®)
ivacaftor (▼Kalydeco®)
laronidasa (▼Aldurazyme®)
lenalidomida (▼Revlimid®)
lipegfilgastim (▼Lonquex®)
mecasermina (▼Increlex®)
natalizumab (▼Tysabri®)
nelarabina (▼Atriance®)
ocriplasmina (▼Jetrea®)

ofatumumab (▼Arzerra®)
panitumumab (▼Vectibix®)
pertuzumab (▼Perjeta®)
pirfenidona (▼Esbriet®)
pixantrona (▼Pixuvri®)
pomalidomida (▼Imnovid®)
regadenosón (▼Rapiscan®)
rilpivirina (▼Edurant®)
saquinavir (▼Invirase®)
solución de nutrición parenteral (▼Nutrmeta®)
tafamidis (▼Vyndaqel®)
teicoplanina (▼Targocid®, y genéricos)
teriflunomida (▼Aubagio®)
tigeciclina (▼Tygacil®)
tocofersolán (▼Vedrop®)
trabectedina (▼Yondelis®)
vacuna antimeningococo B (▼Bexsero®)
vacuna antimeningococo A, C, W-135, Y (▼Nimenrix®)

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretats/alertes/seguretats/>

■ Micofenolato (mofetilo y sódico): riesgo de bronquiectasias y de hipogammaglobulinemia

Una revisión reciente de los casos notificados y de los estudios publicados hasta ahora, por parte del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo, sugiere que el micofenolato, solo o administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede ser causa de hipogammaglobulinemia y de bronquiectasias.

En España se encuentran comercializados como micofenolato mofetilo: Cellcept®, Myfenax® y numerosos genéricos. Como micofenolato sódico únicamente se encuentra comercializado el Myfortic®. El micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico son profármacos que se absorben de forma rápida y completa y se transforman en su forma farmacológica activa, el ácido micofenólico, que tiene un potente efecto citostático sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticoides, el micofenolato sódico está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico y el micofenolato mofetilo para la profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal alogénico, cardíaco y hepático.

La acción inhibidora del micofenolato mofetilo sobre los linfocitos, se ha sugerido como mecanismo causal de la hipogammaglobulinemia en estos pacientes. Es conocido que un descenso de las inmunoglobulinas aumenta la probabilidad de desarrollar infecciones recurrentes.

El riesgo de bronquiectasias parece que estaría relacionado con la hipogammaglobulinemia o con un efecto farmacológico directo sobre el pulmón. Los pacientes que presentan bronquiectasias con frecuencia tienen tos productiva crónica y, en algunos casos, infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores e inferiores. En algunos casos, el cambio del micofenolato por otro inmunosupresor ha mejorado los síntomas respiratorios. También se han dado casos de enfermedad pulmonar intersticial y de fibrosis pulmonar, algunos de ellos mortales, asociados al uso de micofenolato.

De acuerdo con esta nueva información de seguridad, la AEMPS recomienda:

- Realizar una determinación de inmunoglobulinas séricas a todos los pacientes que reciben micofenolato y que sufren infecciones recurrentes.
- Valorar la sustitución del micofenolato por otro inmunosupresor en caso de una hipogammaglobulinemia mantenida clínicamente relevante.
- Llevar a cabo una monitorización precoz de los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, como tos y disnea. En algunos casos confirmados de bronquiectasias, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor ha normalizado los niveles de IgG en suero.

Encontrarán más información en el enlace:
[Alerta farmacia referencia 2014133](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comité editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>