

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 21, núm. 1 · enero - febrero 2023



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Red de farmacias centinela de Cataluña y actividades de farmacovigilancia. Seguimiento de la dispensación de metotrexato oral
- Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS
- Otras informaciones sobre seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Red de farmacias centinela de Cataluña y actividades de farmacovigilancia. Seguimiento de la dispensación de metotrexato oral ■

Como parte importante del sistema sanitario, las farmacias comunitarias próximas a los pacientes por su accesibilidad y capilaridad geográfica, y los farmacéuticos que hay al frente, como expertos en el medicamento, tienen un papel relevante en la seguridad de los pacientes contribuyendo al buen uso de los medicamentos.¹ El año 2017 el Departamento de Salud y el Consejo de Colegios de Farmacéuticos de Cataluña crearon e impulsaron la Red de farmacias centinela de Cataluña, un nuevo modelo de vigilancia centinela integrado en los sistemas sanitarios, donde los farmacéuticos comunitarios pueden participar en escenarios de gestión compartida. La Red, formada por 75 farmacias comunitarias repartidas por todo el territorio catalán, fue seleccionada proporcionalmente a una estratificación de la población

de Cataluña según criterios de representatividad, asegurando una cobertura aproximadamente del 2,5% de la población total de Cataluña. En este contexto, los farmacéuticos comunitarios colaboran con la administración sanitaria en la observación, detección y notificación de acontecimientos de interés relacionados con la vigilancia durante el proceso de prescripción, dispensación y administración de medicamentos, así como en la descripción de comportamientos de la población con respecto a problemas de salud importantes.²

Durante el periodo 2017-2022, la Red de farmacias centinela de Cataluña ha participado activamente, colaborando en la mejora de la efectividad y eficiencia de los programas de vigilancia epidemiológica tradicionales mediante la obtención de datos válidos relacionados con la seguridad de los medicamentos generados por la propia actividad de atención farmacéutica.^{3,4,5,6}

La Red de farmacias centinela trabaja en varias líneas de actuación; una de ellas es la farmacovigilancia. En este sentido, los farmacéuticos comunitarios pueden contribuir a la detección de problemas relacionados con el uso de los medicamentos y mejorar la salud actuando en determinados aspectos. Por una parte, pueden ayudar en la prevención

de errores de medicación, así como en la identificación y notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos detectadas durante la dispensación. Por otra, pueden promover un mayor cumplimiento del tratamiento, potenciando y mejorando la calidad de la atención sanitaria, a la vez que tienen un papel relevante en la educación sanitaria del paciente.

Actualmente, una de las líneas de actuación en farmacovigilancia en que trabaja la Red de farmacias centinela es la del seguimiento de la dispensación de metotrexato por vía oral. Las farmacias llevan a cabo esta actividad con el fin de determinar el grado de conocimiento que tienen los pacientes con respecto al riesgo de sobredosis asociado a la administración diaria en lugar de semanal de este medicamento y valorar si las acciones en materia de minimización del riesgo son útiles, así como para aumentar la seguridad del medicamento y del propio paciente.

■ Riesgo de sobredosis por administración diaria en lugar de semanal de metotrexato por vía oral

El metotrexato es un medicamento de alto riesgo, con un margen terapéutico estrecho, y los errores en su administración pueden ocasionar reacciones adversas graves. Las reacciones adversas más frecuentes y moderadamente importantes son las reacciones gastrointestinales (úlceras bucales, náuseas, distensión abdominal), pero las más graves incluyen mielosupresión (anemia aplásica, pancitopenia, anemia, leucopenia y/o trombopenia), toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal y neurotoxicidad, con un riesgo elevado de mortalidad. Las personas de una cierta edad, con insuficiencia renal o con enfermedad hepática grave, son especialmente susceptibles de sufrir toxicidad grave. Vista la toxicidad de metotrexato, se recomienda una monitorización periódica del tratamiento con un control hematológico y determinaciones de la función hepática y renal.⁷

Además de ser utilizado como antineoplásico, se utiliza como inmunosupresor en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como las enfermedades reumáticas (artritis crónica juvenil, artritis reumatoide) y la psoriasis. La pauta de administración oral de metotrexato en enfermedades reumáticas y psoriasis es semanal. Sólo para la indicación de coriocarcinoma, la administración de metotrexato es diaria. Así, a la toxicidad propia de este medicamento, se añade que la pauta de dosificación

semanal favorece que se produzcan errores de medicación al administrarse diariamente en lugar de semanalmente, y que los pacientes reciban dosis superiores a las necesarias con consecuencias graves.

Desde hace casi dos décadas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido varias notas informativas entre los años 2004 y 2019 donde se alertaba de la problemática relacionada con la confusión en la dosis de metotrexato, porque se han notificado casos graves de sobredosis, incluso mortales, a causa de una administración errónea e involuntaria de una dosis diaria en lugar de semanal, en indicaciones no oncológicas.^{8,9,10,11} En estas notas también se informaba de varias medidas orientadas a la minimización y prevención del riesgo de sobredosis, con recordatorios a los profesionales sanitarios de la necesidad y la relevancia de dar una información adecuada a los pacientes con el fin de asegurar una correcta prescripción, dispensación y administración del medicamento. Además, en 2016 se comunicaron cambios en la presentación de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg en comprimidos, que pasó de ser un frasco de 50 comprimidos a ser un blíster con 24 comprimidos. También se incluyeron en el prospecto imágenes para explicar visualmente la toma semanal de comprimidos según la dosis prescrita por el médico.¹⁰

A pesar de los cambios y las mejoras en la información disponible para los profesionales sanitarios y para los pacientes sobre los riesgos de toxicidad con metotrexato, durante los años siguientes se siguieron notificando casos de errores en la pauta de dosificación con graves consecuencias para la salud de los pacientes.

Un estudio retrospectivo de las altas hospitalarias con diagnóstico de toxicidad por metotrexato realizado en un hospital del Estado español entre los años 2011 y 2017 identificó a 25 pacientes con este diagnóstico, 4 de los cuales por un error de medicación. La toxicidad más frecuente fue la hematológica (72%), seguida de la afectación cutánea (32%). La pneumotoxicidad se observó en 7 pacientes y hubo 3 casos de hepatitis tóxica. Dos pacientes presentaron manifestaciones neurológicas, que se resolvieron después de la retirada del medicamento. Siete pacientes presentaban enfermedad renal crónica y 10, hipoalbuminemia. Cuatro pacientes tenían deterioro cognitivo previo. La mitad de los pacientes necesitaron transfusión de hemoderivados. La ma-

yoría de los pacientes evolucionaron favorablemente, pero 2 murieron, uno por neumonitis tóxica y el otro paciente por una sepsis secundaria a infección pulmonar. En 4 casos la sobredosis aguda ocurrió por error de administración de la dosis de metotrexato: en tres, por tomar el medicamento diariamente en lugar de semanalmente y, en otro, por haber abandonado el suplemento de ácido fólico. Una paciente tenía deterioro cognitivo y poco soporte social. La media de edad de estos pacientes es de 78,3 años y los 4 tomaban más de siete medicamentos de manera concomitante.¹² La edad avanzada y la polimedicación son factores que pueden favorecer errores en la pauta de administración.

Nuevamente, el año 2019 la AEMPS insiste en las acciones encaminadas a evitar reacciones adversas debidas a este error en la administración de metotrexato oral, centradas en reforzar la información descrita en el apartado de advertencias de la ficha técnica y del prospecto de estos medicamentos. También se informa de la elaboración de materiales informativos de prevención de este riesgo y de la inclusión de advertencias específicas en los envases de las diferentes presentaciones que ayuden a reforzar el mensaje. Uno de estos materiales es la Tarjeta de información para el paciente, incluida en el envase de las presentaciones de metotrexato oral, además del prospecto. También se ha incorporado la palabra “semanal” al nombre de los medicamentos que contienen metotrexato en indicaciones sólo con esta pauta de administración.¹¹ La última medida tomada por la AEMPS el año 2021 ha sido la publicación de una guía dirigida a profesionales sanitarios sobre el metotrexato oral con pauta de administración semanal.¹³

■ Seguimiento de las dispensaciones de metotrexato oral en las farmacias centinela

Ante un problema de seguridad conocido con un medicamento para el cual se proponen y se recomiendan medidas de minimización del riesgo es importante hacer llegar la información a los profesionales sanitarios y a los pacientes, así como evaluar si estas medidas son de utilidad en la prevención de nuevos casos de errores. Como hemos visto, la red de farmacias centinela ofrece una buena oportunidad para identificar a los pacientes tratados con metotrexato, recoger información en relación con el

conocimiento que tienen sobre los riesgos de este medicamento, reforzar los mensajes que favorezcan el uso seguro e identificar y notificar errores y reacciones adversas. Por este motivo, a partir de enero de 2022, el seguimiento de las dispensaciones de metotrexato oral se incluyó como actividad de farmacovigilancia en la Red de farmacias centinela.

A la hora de dispensar este medicamento, el farmacéutico, mediante una serie de preguntas al paciente, tenía que recoger datos sobre el conocimiento que tenía de los riesgos asociados a esta medicación y valorar el seguimiento de las recomendaciones de minimización de riesgos implementadas por las agencias reguladoras. Así, en el contexto de la atención farmacéutica se tenía que:

- Recordar al paciente o al cuidador que el metotrexato oral se toma semanalmente.
- Advertirle del riesgo de sobredosis por confusión con la toma diaria.
- Pedirle que repita cómo se tiene que tomar el metotrexato oral con el fin de verificar que ha comprendido bien las indicaciones de toma del medicamento.
- Informarle sobre la correcta utilización de la Tarjeta de información para el paciente, incluida en el envase del medicamento (donde tiene que anotar el día de la semana que se tomará el medicamento, y que lo tiene que llevar siempre encima).
- Y también recordarle que debe acudir a un servicio de urgencias hospitalario si comete errores en la toma de metotrexato oral y/o si presenta signos y síntomas de sobredosis como, por ejemplo, hematomas, sangrado nasal o gastrointestinal, sensación inusual de debilidad o malestar, mucositis o estomatitis, úlceras bucales o pépticas, náuseas o vómitos, melenas o excrementos con sangre, hemoptisis, hematemesis o disminución de la diuresis.

Durante los meses de enero a diciembre de 2022, con esta acción de farmacovigilancia realizada por la Red de farmacias centinela, se recogió información sobre 180 pacientes con dispensación de metotrexato oral. Mayoritariamente eran mujeres y con diagnóstico de artritis reumatoide (73,3%). En la mayoría de pacientes no era la primera vez que el

médico se lo había prescrito y casi un tercio lo tomaban desde hacía más de 5 años. En el 96,6% de los casos la pauta era semanal. Casi en un 4% de los casos en que el diagnóstico era de artritis reumatoide, el paciente afirmaba tomar el metotrexato diariamente. Al inicio del tratamiento pocos pacientes (13,9%) recibieron la Tarjeta de información para el paciente. Sólo un 34,4% de los pacientes manifestaba que conocía los riesgos de sobredosis por metotrexato, y el 53,9% habían sido informados por el médico. Uno de cada cinco pacientes afirmaba que había sufrido algún síntoma indicativo de sobredosis con metotrexato: vómitos, malestar, aftas, diuresis, hematomas o estomatitis. En un 13,9% de los casos el paciente afirma haber sufrido algún efecto indeseado durante el tratamiento con metotrexato oral, y dos casos han sido notificados en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Estos datos ponen de manifiesto que hay que mejorar la información que se da a los pacientes desde el momento de la prescripción por parte del médico, sobre todo asegurando la comprensión a fin de que las medidas de minimización de riesgos sean realmente útiles en la prevención. Los resultados de esta actividad muestran la importancia del papel del farmacéutico para conseguir una mejoría de la eficiencia de estas medidas dado que, en la mayoría de los casos, han informado al paciente de las acciones preventivas relacionadas con el uso de metotrexato oral, se han asegurado de que el paciente conoce como se tiene que tomar la medicación y lo han informado sobre los signos y/o síntomas que aparecen en caso de sobredosis y a donde se tiene que dirigir si los presenta.

■ Conclusiones

Los casos de sobredosis de metotrexato por error en la posología, que se siguen presentando a pesar de las múltiples medidas y recomendaciones realizadas con el fin de prevenirlos, son un ejemplo de que son necesarios más esfuerzos para mejorar la eficiencia de las medidas orientadas a la prevención de los riesgos.

La Red de farmacias centinela de Cataluña contribuye a generar información que complementa los programas de vigilancia epidemiológica establecidos, permite identificar carencias en la aplicación de las medidas de minimización de riesgos y potencia

acciones de atención farmacéutica de calidad que favorecen un uso más seguro de los medicamentos.

La prevención de este conocido riesgo requiere la implicación de todos los profesionales sanitarios, de los médicos en el momento de la prescripción, de los enfermeros en el seguimiento de la medicación y de los farmacéuticos comunitarios en la dispensación, así como del propio paciente en el cuidado de su salud.

Recordamos a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, incluidas las causadas por errores de medicación, que detecten en la práctica abitual mediante la [Tarjeta Amarilla](#).

■ Referencias bibliográficas

1. Aboneh EA, Stone JA, Lester CA, Chui MA. Evaluation of Patient Safety Culture in Community Pharmacies. *J Patient Saf.* 2020;16(1):e18–e24.
2. Jambrina AM, Rams N, Rius P, Perelló M, Gironès M, Pareja C, Pérez-Cano FJ, Franch A, Rabanal M. Creation and Implementation of a New Sentinel Surveillance Model in Pharmacy Offices in Southern Europe. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(14):8600.
3. Perelló M, Rio-Aige K, Guayta-Escolies R, Gascón P, Rius P, Jambrina AM, Bagaria G, Armelles M, Pérez-Cano FJ, Rabanal M. Evaluation of Medicine Abuse Trends in Community Pharmacies: The Medicine Abuse Observatory (MAO) in a Region of Southern Europe. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(15):7818.
4. Plans-Rubió P, Jambrina AM, Carmona G, Rabanal M, Jané M, Rius P. Influenza syndromic surveillance based on sentinel pharmacies in Catalonia (Spain) in 2017–2020. *Int J Med Pharma Res.* 2021;5(1):207–217.
5. Jambrina AM, Rius P, Gascón P, Armelles M, Camps-Bossacoma M, Franch A, Rabanal M. Characterization of the Use of Emergency Contraception from Sentinel Pharmacies in a Region of Southern Europe. *J Clin Med.* 2021;10(13):2793.
6. Jambrina AM, Santomà À, Rocher A, Rams N, Cereza G, Rius P, Gironès M, Pareja C, Franch A, Rabanal M. Detection and Prevention of Medication Errors by the Network of Sentinel Pharmacies in a Southern European Region. *J Clin Med.* 2023;12(1):194.
7. García N, Massanés M. Casos greus d'intoxicació amb metotrexat oral. *Butll Previsió Errors Medicació Catalunya.* 2013;11(10):1–5.
8. Nota informativa de l'AEMPS sobre Metotrexat. Possible confusió en la dosi de Metotrexat administrat per via oral. Ref: 2004/04. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-07_metotrexato.htm
9. Nota informativa de seguretat de l'AEMPS. Metotrexat per

via oral: reaccions adverses greus derivades de la confusió de la dosi administrada. Referència: MUH (FV), 11/2011. Madrid: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris; 2011. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI_MUH_11-2011.pdf

10. Nota informativa de seguretat de l'AEMPS. Canvis en Metotrexat Wyeth 2,5 mg comprimits per evitar errors de medicació. Referència: MUH (FV), 7/2016. Madrid: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris; 2016. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2016/ni-muh_fv_07-metotrexato-wyeth/

11. Nota informativa de seguretat de l'AEMPS. Metotrexat: noves mesures per evitar reaccions adverses per errors en la seva administració. Referència: MUH (FV), 12/2019. Madrid: Agència Espanyola de Medicaments i Productes

Sanitaris; 2019. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2019-seguridad-1/metotrexato-nuevas-medidas-para-evitar-reacciones-adversas-por-errores-en-su-administracion/>

12. Nogueiras R, Narcís D, Nan N, Olmos JM, Fernández-Ayala M. Toxicidad grave por metotrexato en el anciano: nuestra experiencia en los últimos 7 años. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2019;54(5):296-9.

13. Guia adreçada a professionals sanitaris. Metotrexat en pauta d'administració setmanal per via oral. Madrid: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris; 2021. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/2422>

Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Nota informativa (fecha y enlace) Textos completos de estas comunicaciones	Riesgos	Recomendaciones
Comercialización de la talidomida: Programa de Prevención del Embarazo y Sistema de Acceso Controlado. 9 de enero de 2023 Alerta de seguridad con referencia 2023002	Desde el 2 de febrero de 2023 se comercializa nuevamente la talidomida en España. Tiene como única indicación autorizada, en combinación con melfalán y prednisona, el tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple no tratado, de 65 años de edad o más o que no son aptos para recibir quimioterapia a altas dosis. Es un medicamento de dispensación hospitalaria. Visto el riesgo de provocar malformaciones congénitas graves, el uso de la talidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. En la Unión Europea se han establecido unos requisitos de prescripción y dispensación por medio del Programa de Prevención de Embarazo (PPE) y el Sistema de Acceso Controlado con el objetivo de evitar la exposición a la talidomida en mujeres durante el embarazo. Estos requisitos se aplicarán a todos los medicamentos comercializados que contengan este principio activo.	En mujeres en edad de gestación y en hombres sólo se podrá prescribir la talidomida si se cumplen las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo: A las mujeres con capacidad de gestación sólo se los podrá dar si hacen uso de medidas anticonceptivas eficaces según la Ficha técnica. Hay que hacer una prueba de embarazo previa al tratamiento; después, cada 4 semanas mientras dure el tratamiento y, finalmente, otra prueba de embarazo 4 semanas después de finalizarlo. A los hombres se les debe informar del riesgo de malformaciones congénitas graves si se mantienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o que pueda estarlo. La talidomida se excreta por el semen, por lo cual es necesario usar preservativo mientras dure el tratamiento, incluso los periodos de interrupción de la administración de la talidomida y durante un mínimo de 7 días después de acabar el tratamiento. Hay que hacer la solicitud de tratamiento con talidomida en la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales de la AEMPS que ha habilitado un formulario específico con los requerimientos del Sistema de Acceso Controlado.

		Previo al tratamiento, el médico prescriptor debe informar correctamente al paciente sobre el riesgo de malformaciones congénitas graves y otros riesgos relevantes, y seguir las estrictas condiciones de uso de la talidomida mediante la firma del formulario de conocimiento de riesgo, que también tendrá que firmar el paciente. También entregará al paciente la Tarjeta de información para el paciente, bien formalizada, y la guía de información para pacientes.
--	--	--

Otras informaciones sobre seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ■

Textos completos de estas comunicaciones

■ Decimonoveno Informe sobre acontecimientos adversos relacionados con las vacunas contra la COVID-19

La AEMPS ha publicado el decimonoveno Informe sobre acontecimientos adversos relacionados con las vacunas contra la COVID-19 notificados en España hasta el 31 de diciembre de 2022 (Alerta de seguridad con referencia 2023007).

Hasta el 31 de diciembre de 2022 se han registrado 84.650 notificaciones de acontecimientos adversos después de la vacunación contra la COVID-19. Los más frecuentes siguen siendo los trastornos generales (fiebre y malestar), neurológicos (cefalea y mareo) y musculoesqueléticos (mialgia y artralgia).

De acuerdo con la revisión de los datos disponibles hasta junio de 2022 el PRAC ha concluido que hay una plausibilidad de relación causal entre la vacuna Comirnaty y el mareo como reacción adversa poco frecuente y, en la mayoría de casos, dentro de las 24 horas después de la administración de la vacuna.

Sobre la vacuna Vaxzevria el PRAC ha considerado que la aparición de una vasculitis cutánea pueda estar relacionada con la administración de esta vacuna como nuevo efecto adverso.

La AEMPS seguirá informando sobre los acontecimientos notificados y aportando otra información relevante sobre posibles nuevos acontecimientos adversos de estas vacunas.

■ Acetato de clormadinona y acetato de nomegestrol. Medidas para minimizar el

riesgo de meningioma

Los laboratorios titulares de comercialización del acetato de clormadinona y del acetato de nomegestrol, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos y la AEMPS, informan sobre el aumento de riesgo de meningioma (único o múltiple) relacionado con el uso de estos dos medicamentos, sobre todo cuando se dan a dosis elevadas y durante un periodo largo de tiempo (Cartas a Profesionales sanitarios). El riesgo aumenta con las dosis acumuladas.

En dos estudios epidemiológicos observacionales franceses se constató una asociación, que depende de la dosis acumulada, entre la administración de acetato de clormadinona y de acetato de nomegestrol y la aparición de meningiomas. Estos estudios, llevados a cabo con datos de la seguridad social francesa (CNAM), comparaban la incidencia de meningiomas tratados con cirugía o radioterapia en mujeres expuestas a dosis elevadas de acetato de clormadinona (> 360 mg) o de acetato de nomegestrol (> 150 mg) y aquellas otras que recibieron una exposición baja ($\leq$ 360 mg de acetato de clormadinona o $\leq$ 150 mg de acetato de nomegestrol). Así, por ejemplo, una dosis acumulada de 1'44 g de acetato de clormadinona puede corresponder a una exposición de 5 meses a una dosis de 10 mg/día y una dosis acumulada de 1,2 g de acetato de nomegestrol puede corresponder a 18 meses de tratamiento con 5 mg/día durante 14 días cada mes.

Hay que destacar que en algunos países europeos se dispone de dosis elevadas de acetato de clorma-

dinona (5-10 mg/comprimido) o de acetato de nomegestrol (3,75-5 mg/comprimido) como tratamiento de varias alteraciones ginecológicas.

En España, el acetato de clormadinona y el acetato de nomegestrol se comercializan a dosis bajas, entre 2 y 2,5 mg/comprimido, respectivamente, en combinación con etinilestradiol y estradiol como anticonceptivo hormonal. Si bien no se ha identificado un aumento de riesgo de meningioma con estos medicamentos, no se puede descartar en caso de dosis acumuladas elevadas.

De acuerdo con esta información, hay que limitar el tratamiento con acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol a dosis elevadas en situaciones en que no se disponga de alternativas de tratamiento. Hay que dar la dosis más baja posible, con una duración de tratamiento lo más corta posible. Hay que monitorizar a los pacientes con el fin de detectar meningiomas. Los medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol están contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma. En caso de que se diagnostique un meningioma hay que suspender definitivamente el tratamiento.

■ Amoxicilina y amoxicilina/ácido clavulánico y síndrome de Kounis y síndrome de enterocolitis inducido por fármacos

Se incluyen en la lista de reacciones adversas de amoxicilina y amoxicilina/ácido clavulánico: enfermedad por IgA lineal, meningitis aséptica, síndrome de Kounis, enterocolitis inducida por medicamentos (DIES), cristaluria (incluida lesión renal aguda).

Las reacciones de hipersensibilidad pueden progresar a un síndrome de Kounis una reacción alérgica grave que puede provocar infarto de miocardio.

Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducida por fármaco (DIES) principalmente en niños que reciben amoxicilina/ácido clavulánico. El DIES es una reacción alérgica el síntoma principal de la cual son los vómitos prolongados (de 1 a 4 horas después de la administración del medicamento) en ausencia de síntomas alérgicos en la piel o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitosis con neutrofilia. Ha habido casos graves con progresión a choque.

Además, a las combinaciones de amoxicilina/ácido clavulánico se incluye pancreatitis aguda como posible reacción adversa ([Boletín mensual de seguridad. AEMPS 2022](#)).

■ Vandetanib y reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) a vandetanib, incluida la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens Johnson (SJS), que pueden poner en peligro la vida del paciente o tener desenlace mortal. En el momento de la prescripción hay que informar bien a los pacientes sobre los signos y síntomas, y sobre cómo detectar reacciones en la piel. En caso de sospecha de NET o SJS se debe suspender el tratamiento y derivar al paciente para su evaluación y tratamiento ([Boletín mensual de seguridad. AEMPS 2022](#)).

©2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rosell

Comité editorial: Carmen Asensio, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló y Neus Rams

Conflicto d'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 y bajas: a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

La reproducción total o parcial de esta publicación, se debe solicitar a la Secretaria Técnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o a través de la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat> 