

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

ANTICONCEPTIVOS INTRAUTERINOS PARA MÁS DE 3 AÑOS: NO SON INTERCAMBIABLES

La agencia británica (MHRA) ha recomendado que los tres dispositivos intrauterinos que liberan levonorgestrel se prescriban por la denominación exacta de la marca del medicamento. Estos sistemas de liberación intrauterinos (SLI) con la hormona levonorgestrel, que produce el efecto anovulatorio, tienen un efecto anticonceptivo de 3 o 5 años. Los nombres de estos SLI de levonorgestrel son: Mirena®, Levosert® y Jaydess®.

La Agencia Británica de Medicamentos y Productos para la Salud (MHRA) ha informado¹ de la recomendación de prescribir por su nombre de marca los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel (SLI). Esto se debe a que los 3 medicamentos tienen diferentes indicaciones, duraciones de efecto y dispositivos de inserción.

El primer SLI de **levonorgestrel** disponible en terapéutica se lanzó en el año 2000 con la marca **Mirena®**. Recientemente, un segundo producto llamado **Levosert®** fue autorizado para su uso en el Reino Unido, y en España, el pasado 30 de junio de 2016. Tanto **Mirena®** como **Levosert®** contienen 52 mg de levonorgestrel para su difusión permanente, pero para tiempos distintos. Ambos liberan 0,02 mg de levonorgestrel diario, manteniendo el efecto anticonceptivo.

Mirena® está autorizado como anticonceptivo para un periodo de 5 años, desde su implantación intrauterina, y por el contrario **Levosert®** tiene la autorización como anticonceptivo durante 3 años. Ambos están autorizados con fines anticonceptivos o en cuadros de menorragia idiopática. En el Reino Unido, **Mirena®** también está autorizado como anticonceptivo durante cuatro años de uso para la protección endometrial como parte de un régimen de terapia de reemplazo hormonal.

Mirena® y **Levosert®** tienen diferentes dispositivos introductores/de inserción, que requieren diferentes técnicas de inserción. La inserción (y eliminación) de cualquier dispositivo intrauterino (DIU) pueden provocar cuadros de dolor, hemorragia, y en algunos casos, de perforación uterina. Por lo tanto, los DIU sólo deben ser insertados por profesionales sanitarios que tengan experiencia en la inserción, o que han tenido formación en las técnicas de inserción pertinentes. Las re-

comendaciones de su inserción se recogen en la tabla 1.

Un tercer SLI de levonorgestrel más pequeño, que contiene pequeñas cantidades de levonorgestrel (13,5 mg), denominado **Jaydess®**, también se comercializa desde 2014 y está disponible para uso como anticonceptivo con efectos durante 3 años. En España desde octubre de 2014 está disponible también como medicamento de Diagnóstico Hospitalario (DH) como **Mirena®** y **Levosert®**.

■ RECOMENDACIONES

Los SLI con **levonorgestrel** con efecto anticonceptivo para 3 o 5 años se deben prescribir por nombre de marca comercial, dado que su inserción y manipulación son específicas de cada uno de los tres.

Mirena®, Levosert® y Jaydess® tienen diferentes dispositivos, que requieren diferentes técnicas de inserción. Por lo tanto, estos DIU con levonorgestrel sólo deben ser insertados por profesionales sanitarios que tengan experiencia en la inserción o que hayan tenido formación en las técnicas de inserción pertinentes.

Referencias:

1. MHRA. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems: prescribe by brand name. Drug Safety Update 2016; 9 (6): 2. Disponible en la web: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/levonorgestrel-releasing-intrauterine-systems-prescribe-by-brand-name> (consultado 03 octubre 2016).

RIESGO DE COLITIS ISQUÉMICA ASOCIADO A MEDICAMENTOS SIN RECETA CON EL DESCONGESTIONANTE PSEUDOEFEDRINA

La agencia canadiense, Health Canada, ha informado recientemente de uno de los riesgos identificados con el uso de pseudoefedrina: cuadros de colitis isquémica a los pocos días de iniciar la utilización de descongestionantes o anticatarrales sistémicos por vía oral conteniendo pseudoefedrina.

La agencia canadiense de medicamentos, *Health Canada*, ha informado¹ sobre los cambios en las fichas técnicas sobre uno de los riesgos del fármaco **pseudoefedrina**, que contienen muchos medicamentos sin receta, publicitarios o allí llamados OTC (*Over-the-Counter*).

TABLA 1: RECOMENDACIONES DE INSERCIÓN /RETIRADA/ SUSTITUCIÓN DE CADA MEDICAMENTO CON SLI DE LEVONORGESTREL EN ESPAÑA

	Instrucciones
Mirena®	<p>Se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. El producto, una vez expuesto, debe manejarse con precauciones asépticas. Si se rompe el cierre hermético del envase estéril, el producto expuesto deberá desecharse.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En mujeres en edad fértil, Mirena® tiene que insertarse en la cavidad uterina en un plazo de 7 días a partir del inicio de la menstruación. Mirena® puede reemplazarse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo menstrual. El sistema también puede ser insertado inmediatamente después de un aborto producido durante el primer trimestre. - Las inserciones postparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado completamente, pero no antes de transcurridas 6 semanas del parto. Si la involución se retrasase considerablemente habría que valorar el esperar hasta las 12 semanas postparto. En caso de una inserción complicada y/o dolor o sangrado excepcional durante o después de la inserción, se deberá realizar inmediatamente un reconocimiento médico y una ecografía para excluir la perforación. La exploración física por sí sola (incluyendo la comprobación de los hilos) puede no ser suficiente para excluir una perforación parcial. - Se recomienda encarecidamente que Mirena® sea insertado solamente por médicos/profesionales sanitarios que tengan experiencia en inserciones de Mirena® y/o hayan recibido la formación adecuada para insertar Mirena®. - Mirena® se retira tirando suavemente de los hilos de extracción con unas pinzas. Si los hilos no fueran visibles y el sistema estuviera en la cavidad uterina, éste podría retirarse mediante unas pinzas de tenáculo estrechas. Esta maniobra puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica. - <i>El sistema debe retirarse transcurridos 5 años.</i> Si la usuaria deseara continuar usando el mismo método, se podría insertar en ese momento un nuevo sistema. - Si no se desea un embarazo, en mujeres en edad fértil, el sistema se retirará durante la menstruación, a condición de que ésta corresponda a un ciclo menstrual. Si el sistema se retirase a mitad del ciclo y la usuaria hubiese mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior, se debe considerar el riesgo de embarazo a no ser que se inserte un nuevo sistema inmediatamente después de la retirada del anterior. - Comprobar que el sistema está intacto tras la retirada de Mirena®. Se han notificado casos individuales, durante retiradas difíciles, en los que el cilindro que contiene la hormona se ha deslizado por encima de los brazos horizontales, quedando éstos escondidos dentro del cilindro. Esta situación no requiere más intervención, una vez se ha comprobado que el SLI está completo. Las protuberancias de los brazos horizontales habitualmente previenen el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo en forma de T.
Levosert®	<p>Se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones de asepsia. Si el sello del envase estéril está roto, el producto debe desecharse (ver en la sección 6.6 las instrucciones para su eliminación).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda encarecidamente que Levosert® sea insertado solo por médicos/profesionales sanitarios que tengan experiencia en inserciones del SLI de levonorgestrel y/o hayan recibido la formación adecuada para la inserción del SLI de levonorgestrel. En caso de que la inserción sea difícil y/o que se dé dolor o sangrado excepcionales durante o tras la inserción, consulte la sección 4.4 de la ficha técnica. - Levosert® se suministra ya esterilizado con óxido de etileno. No volver a esterilizar. De un solo uso. No utilizar si el envase interior está dañado o abierto. Insertar antes del mes que se muestra en la etiqueta. - Levosert® se inserta con el aplicador proporcionado en la cavidad uterina, siguiendo atentamente las instrucciones de inserción. - Instrucciones de inserción en la caja que contiene el SLI: <ol style="list-style-type: none"> 1. En mujeres en edad fértil, Levosert® se inserta en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación. Puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. 2. Se recomienda encarecidamente que Levosert® sea insertado solamente por médicos/profesionales sanitarios que hayan recibido la formación adecuada y hayan leído atentamente estas instrucciones antes de la inserción de Levosert®. 3. Levosert® se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones de asepsia. No utilizar si el envase interior está dañado o abierto. 4. Determine la posición (anteversión, retroversión) y tamaño del útero mediante un examen ginecológico. Descarte el embarazo y las contraindicaciones. 5. Coloque un espéculo, use una solución antiséptica adecuada para limpiar la vagina y el cuello uterino. 6. Use dilataores del cuello uterino si se ha diagnosticado estenosis del cuello del útero. No aplique fuerza para vencer la resistencia. 7. Agarre el cuello uterino con un forceps tenáculo y aplique una ligera tracción para enderezar el canal cervical y la cavidad uterina. 8. Determine la profundidad uterina por histerometría. Si la profundidad uterina es < 5,5 cm interrumpa el procedimiento.

TABLA 1: RECOMENDACIONES DE INSERCIÓN /RETIRADA/ SUSTITUCIÓN DE CADA MEDICAMENTO CON SLI DE LEVONORGESTREL EN ESPAÑA (Cont.)

	Instrucciones
Jaydess®	<p>Se suministra dentro de un insertor, en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. No re-esterilizar. En esta presentación, Jaydess® es para un solo uso. No utilizar si el blíster está dañado o abierto. No insertar después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en el blíster después de "CAD".</p> <ul style="list-style-type: none"> - La eliminación del medicamento no utilizado o del material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local. - Para inserción por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica. <p><i>Preparación para la inserción.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Examinar a la paciente para determinar el tamaño y posición del útero, con el fin de detectar cualquier signo de infección genital aguda u otra contraindicación para la inserción de Jaydess®. Si existe alguna duda acerca de un embarazo, hay que realizar una prueba de embarazo. 2. Insertar un espéculo, visualizar el cuello uterino y después limpiar meticulosamente el cuello uterino y la vagina con una solución antiséptica adecuada. Asistirse por un ayudante si es necesario. 3. Sujetar el labio anterior del cuello uterino con un tenáculo u otras pinzas para estabilizar el útero. Si existe retroversión uterina puede resultar más apropiado sujetar el labio posterior del cuello uterino. Se puede aplicar una tracción suave con las pinzas para enderezar el canal cervical. Las pinzas deben permanecer en su sitio y hay que aplicar una tracción contraria suave sobre el cuello uterino durante toda la intervención de inserción. 4. Introducir una sonda uterina por el canal cervical hasta el fondo uterino para medir la profundidad y confirmar la dirección de la cavidad uterina y para descartar cualquier posibilidad de anomalía intrauterina (p. ej., tabique, fibromas submucosos) o de presencia de un anticonceptivo intrauterino insertado anteriormente que no haya sido extraído. Si se encuentran dificultades, considerar la dilatación del canal. Si es necesaria una dilatación cervical, valorar la utilización de analgésicos y/o de un bloqueo paracervical. <ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda que Jaydess® sea insertado solamente por médicos/profesionales sanitarios que tengan experiencia en inserciones de SLI y/o hayan recibido formación para insertar Jaydess®. - Jaydess® tiene que insertarse en la cavidad uterina en un plazo de siete días a partir del inicio de la menstruación. Jaydess® puede sustituirse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo. Jaydess® también puede insertarse inmediatamente después de un aborto producido durante el primer trimestre. - Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado completamente, pero no antes de transcurridas seis semanas después del parto. Si la involución se retrasase considerablemente habría que valorar esperar hasta las 12 semanas posparto. - En caso de una inserción complicada y/o dolor o hemorragia excepcionales durante o después de la inserción, se deberán tomar medidas adecuadas inmediatamente para excluir la perforación, como una exploración física y una ecografía. - La exploración física puede no ser suficiente para excluir una perforación parcial. - Jaydess® se diferencia de otros SLI por la visibilidad del anillo de plata en la ecografía. La estructura en forma de T de Jaydess® contiene sulfato de bario, que lo hace visible en un reconocimiento por rayos X. - Jaydess® se extrae tirando suavemente de los hilos con unas pinzas. Si los hilos no son visibles y se halla por ecografía que el sistema está en la cavidad uterina, podría extraerse mediante unas pinzas estrechas. Esta maniobra puede requerir la dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica. - El sistema debe extraerse antes del final del tercer año. Si la usuaria desea continuar usando el mismo método, se puede insertar un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción del sistema original. - Si no se desea un embarazo, la extracción debe llevarse a cabo en el plazo de 7 días desde el inicio de la menstruación, siempre que la usuaria siga experimentando ciclos menstruales regulares. Si el sistema se extrae en otro momento durante el ciclo y la usuaria ha mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior, corre riesgo de embarazo a no ser que se inserte un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción del anterior. - Comprobar que el sistema está intacto tras la extracción de Jaydess®.

Health Canada ha publicado los resultados de una evaluación de la seguridad, en los que se concluye que existe una evidencia muy limitada de cuadros de colitis isquémica con el uso ocasional de **pseudoefedrina** en las dosis y duración recomendadas, en ausencia de otros factores de riesgo.

La **pseudoefedrina** es un principio activo en medicamentos OTC que se utilizan para tratar la obstrucción de las vías nasales debido al exceso de líquido o moco (congestión nasal). La colitis

isquémica es una inflamación y lesión del intestino grueso (colon) debido a la reducción del flujo sanguíneo.

La revisión se originó después de un caso grave de colitis isquémica publicado en una revista biomédica. En el momento de la revisión, no se habían reportado en Canadá casos de colitis isquémica con el uso de la pseudoefedrina. En una revisión de los datos de la base de datos mundial del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, denominada VigiBase®, se identifica-

ron 24 casos de colitis isquémica, en siete de los cuales se asociaba el uso de la pseudoefedrina como monofármaco. Estos 24 casos no se pudieron evaluar debido a la escasa información proporcionada. En la literatura científica y médica, se identificaron nueve casos de colitis isquémica asociada con el uso de la pseudoefedrina. Seis casos contenían otros factores de riesgo, dos no eran evaluables debido a la limitada información y en un caso², la colitis isquémica se evaluó como probablemente causada por la pseudoefedrina.

■ RECOMENDACIONES

Una posible reacción adversa que debe tenerse presente con la utilización de medicamentos con **pseudoefedrina** es la colitis isquémica, con sangre en heces, a los 5-7 días de iniciar el tratamiento con estos medicamentos.

En España ya se encuentra descrito como posible reacción adversa en la ficha técnica de medicamentos con pseudoefedrina, como **Pseudoefedrina Farmalider** comprimidos, **Frenadol Descongestivo** cápsulas (con paracetamol, clorfenamina y dextrometorfano), **Gelocatil Gripe con Pseudoefedrina** cápsulas (con paracetamol y clorfenamina), **Rinobactil** y **Rino-Ebastel** cápsulas (con ebastina), **Vincigrip** cápsulas (con paracetamol y clorfenamina), **Vincitos Forte** solución oral (con dextrometorfano), entre otros.

Pero por otra parte, no se describe en la actual información de fichas técnicas como la de **Clarityne Plus** comprimidos (con loratadina), ni en la de **Bisolfren** comprimidos (con ibuprofeno), y en la de **GripaDuo** comprimidos (con ibuprofeno), en los que debe tenerse presente, si se detecta sangre en heces, que puede estar posiblemente relacionada con pseudoefedrina o con ibuprofeno.

Referencias

1. **Health Canada.** Over-the-Counter Products Containing Pseudoephedrine - Assessing the Potential Risk of Inflammation and Injury of the Large Intestine due to Insufficient Blood Supply (ischemic colitis). *Summary Safety Review*, 24 February 2016. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/reviews-examens/pseudoephedrine-eng.php> (consultado 03 octubre 2016).
2. **Sherid M, Samo S, Husein H, Sulaiman S, Vainder JA.** Pseudoephedrine-induced ischemic colitis: Case report and literature review. *J Dig Dis.* 2014; 15: 276-80.

ARIPIPAZOL: RIESGO DE PROBLEMAS PARA CONTROLAR LOS IMPULSOS

La FDA de los EE. UU. ha advertido del riesgo de problemas de falta de control de impulsos en

pacientes tratados con aripiprazol. No solo se han registrado cuadros de ludopatía, tal como ya figura en la ficha técnica. También cuadros de impulsos de comidas o de compras compulsivas y de acciones sexuales impulsivas.

La FDA de los EE. UU. ha informado¹ a los pacientes y a los médicos sobre los nuevos problemas en el control de impulsos en los pacientes en tratamiento con el antipsicótico **aripiprazol**.

El **aripiprazol** se usa para tratar trastornos mentales tales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, enfermedad de Tourette, y la irritabilidad asociada con el autismo.

Entre las reacciones adversas ya se describen cuadros de ludopatía o inclinación patológica al juego. Sin embargo, la FDA es ahora consciente de otros comportamientos compulsivos que han sido reportados con el uso de **aripiprazol**, tales como comidas y compras compulsivas y acciones sexuales compulsivas.

En una revisión que ha realizado la FDA en su base de datos del Sistema de Notificación de Reacciones Adversas (FAERS, *FDA Adverse Events Reporting System*) y de las publicaciones en revistas biomédicas, se identificaron 184 casos de problemas en el control de impulsos, asociados con la utilización de **aripiprazol**. En la mayoría de los casos no había historias anteriores de comportamientos compulsivos y los impulsos incontrolables desaparecieron una vez que se redujeron las dosis o se interrumpieron los medicamentos.

■ RECOMENDACIONES

Como resultado de estos nuevos casos, en la información para prescribir o ficha técnica de los medicamentos y en las guías de medicación del paciente de los medicamentos con **aripiprazol** se añadirán advertencias sobre todos los comportamientos compulsivos como ludopatía, comidas compulsivas, ganas compulsivas de ir de compras y acciones sexuales compulsivas.

En España, el **aripiprazol** se encuentra autorizado desde el año 2004 con el nombre comercial de **Abilify**® por vía oral e inyectable, y posteriormente también como **Adexyl**® comprimidos, **Apaloz**® comprimidos, **Arizol**® comprimidos y **Aripiprazol** como **EFG** (Accord, Alter, Apotek, Bexal, Cinfa, etc)

Referencias

1. **Food & Drug Administration.** FDA warns about new impulse-control problems associated with mental health drug aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena, Aristada). *Drug Safety Communication*, 3 mayo 2016. Disponible en la web: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm498662.htm> (consultado 03 octubre 2016).

IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM ‘graves’** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM ‘inesperadas’** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **‘seguimiento adicional’** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido () a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del “Triángulo negro”: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **‘errores de medicación’**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **‘interacciones’** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las ‘tarjetas amarillas’. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

NUEVO MÉTODO: se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del “Catálogo de Medicamentos” y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> **“CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos”**, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.