

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## RECORDATORIO SOBRE EL RIESGO CONOCIDO DE AGRANULOCITOSIS Y METAMIZOL

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de recomendaciones tras la revisión de los casos de agranulocitosis notificados en el Sistema Español de Farmacovigilancia y el consumo de metamizol en España. La AEMPS recuerda que los medicamentos que contienen metamizol, son medicamentos sujetos a prescripción médica y recomienda: Utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración a las dosis mínimas eficaces, vigilando la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis. Si es necesario un tratamiento prolongado, realizar controles hematológicos periódicos incluyendo fórmula leucocitaria. Antes de prescribir metamizol, llevar a cabo una anamnesis detallada para evitar su uso en pacientes con factores de riesgo de agranulocitosis. Informar al paciente de que interrumpe el tratamiento en casos de aparición de signos o síntomas sugestivos de agranulocitosis, por ejemplo: malestar general, infección, fiebre persistente, dolor de garganta, cambios dolorosos en la mucosa de la boca o nariz, hematomas, sangrado, palidez o deterioro inesperado en el estado general. No utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles (p. ej. población flotante).**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de las recomendaciones tras la revisión de los casos de agranulocitosis notificados en el Sistema Español de Farmacovigilancia y el consumo de **metamizol** en España.

El **metamizol** es un analgésico y antipirético comercializado desde hace más de 50 años en nuestro país con diferentes nombres comerciales: **Algi-Mabo®**, **Metalgial®**, **Nolotil®**, y varios medicamentos genérico como Metamizol EFG (monofármacos), además de **Buscapina Compositum®** (asociado a escopolamina). Se trata de medicamentos muy utilizados en España, indicados como analgésicos en distintas situaciones que cursan con dolor agudo moderado a severo, y como antipirético cuando otras alternativas no son eficaces (consultar ficha técnica de los medicamentos con **metamizol** en la web CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html?multiple=metamizol>).

Entre sus posibles reacciones adversas, es conocida la aparición de agranulocitosis o de neutropenia y, aunque de frecuencia muy baja<sup>2</sup>, es una reacción grave que puede llegar a producir la muerte del paciente. Aunque se desconoce su etiopatogenia,

se considera una reacción de tipo inmunológico (consultar ficha técnica de los medicamentos con **metamizol**: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html?multiple=metamizol>).

La AEMPS ha informado<sup>1</sup> de la revisión de la situación en España con motivo de la notificación reciente al Sistema Español de Farmacovigilancia de casos de agranulocitosis, particularmente en pacientes de origen británico. La AEMPS ha consultado al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y a expertos clínicos sobre este asunto.

En la información de los casos notificados en España se constata que su número se ha incrementado en los últimos años de forma paralela al aumento del consumo de este analgésico. Sin embargo, los datos disponibles no permiten el cálculo de la incidencia de aparición y es probable que exista una importante infranotificación al ser una reacción adversa conocida. Los datos confirman también el mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, algo ya conocido. Aunque esta reacción adversa puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, en más de la mitad de los casos notificados en los que se dispone información, la duración del mismo fue superior a una semana.

La utilización de **metamizol** en España, en base a los datos de prescripción con cargo a recetas del Sistema Nacional de Salud se ha duplicado en los últimos 10 años, siendo el aumento más acusado en los 5 últimos (a modo de ejemplo en 2013 y 2017 se dispensaron en este ámbito ambulatorio 14,6 y 22,8 millones de envases de cápsulas respectivamente). Los datos procedentes de la base de datos BIFAP (Base de datos para Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria, <http://www.bifap.org>) corroboran también un incremento de la prevalencia de uso de **metamizol**, con un mayor uso en pacientes de edad avanzada.

Si bien se ha discutido desde hace años sobre una mayor susceptibilidad para la agranulocitosis en la población del norte de Europa<sup>3-5</sup> y se han estudiado ciertos factores genéticos<sup>6</sup>, con la información disponible no se puede ni descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas específicas<sup>7</sup>. El caso ocurrido en agosto de 2018, de un turista británico visitando España es un posible ejemplo de la desproporción en la incidencia de casos de agranulocitosis en ciertas poblaciones nórdicas de Europa, como británicos, irlandeses, escandinavos. De hecho, en Suecia se retiró el metamizol en 1974, se reintrodujo en 1995, y de nuevo se retiró definitivamente en abril de 1999 en Suecia. Pero se encuentra disponible en Suiza, en Alemania, Polonia y en países

de Iberoamérica. Los datos de frecuencia de agranulocitosis son tan bajos como en España<sup>7</sup>: menos de 1 caso por millón de tratamientos al año. ¿Deberíamos pensar en evitar el uso de **metamizol** en los turistas europeos del norte, como británicos, irlandeses o escandinavos? Es una opción legítima, si nos guiamos por el principio de prevención en la seguridad del paciente. Un ejemplo más de que no todas las personas somos iguales, necesitamos las mismas dosis de medicamentos, y tenemos reacciones similares con los medicamentos: la farmacogenética y la farmacogenómica nos apuntan soluciones y respuestas.

## ■ RECOMENDACIONES PARA TODOS LOS PROFESIONALES SANITARIOS

En base a los datos de consumo de **metamizol** y los casos de agranulocitosis notificados, la AEMPS recuerda que estos medicamentos están catalogados como medicamentos de prescripción y recomienda a los profesionales sanitarios:

- Utilizar **metamizol** solo para tratamientos de corta duración (7 días como máximo), dentro de sus indicaciones autorizadas y a las dosis mínimas eficaces.
- Si es necesario un tratamiento más prolongado, realizar controles hematológicos periódicos, incluyendo fórmula leucocitaria.
- Durante el tratamiento, vigilar la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis, por ejemplo, malestar general, infección, fiebre persistente, dolor de garganta, cambios dolorosos en la mucosa de la boca o nariz, hematomas, sangrado, palidez o deterioro inesperado en el estado general, informando a los pacientes que, en tal caso, suspendan el tratamiento.
- Antes de prescribir **metamizol**, realizar una anamnesis detallada para evitar su uso en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o hematológicas a **metamizol**, pacientes con tratamiento inmunosupresor o con medicamentos que pueden producir agranulocitosis.
- Adoptar especial precaución en caso de pacientes de edad avanzada.
- No utilizar **metamizol** en pacientes en los no sea posible realizar controles (p. ej. población flotante).

## ■ RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

Los pacientes deben ser informados, por parte de los profesionales sanitarios, tanto prescriptores como desde las farmacias comunitarias, sobre lo siguiente:

- Deben vigilar durante el tratamiento la posible aparición de sintomatología indicativa de **agranulocitosis**, por ejemplo, malestar general, infección, fiebre persistente, dolor de garganta,

cambios dolorosos en la mucosa de la boca o nariz, hematomas, sangrado, palidez o deterioro inesperado en el estado general. En ese caso deben suspender el tratamiento y consultar con su médico prescriptor o su farmacéutico.

- Los tratamientos deben ser de corta duración (7 días como máximo), dentro de sus indicaciones autorizadas y a las dosis mínimas eficaces. Para esto, deben leer atentamente el prospecto, y si tiene dudas debe consultar con su farmacéutico.
- Se debe evitar su uso en pacientes con:
  - antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o hematológicas a **metamizol**,
  - pacientes con tratamiento inmunosupresor, o
  - pacientes con medicamentos que pueden producir agranulocitosis.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Metamizol y riesgo de agranulocitosis. Nota MUH (FV) nº 15/2018, 30 de octubre de 2018. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI\\_MUH\\_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.htm) (consultado 31 de octubre de 2018).
2. Ibañez L, et al. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2005;60:821-9.
3. Metamizole. Analysis of Swedish adverse reaction. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2002, No. 03. Disponible en la web: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4942e/3.2.html>.
4. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). Eur J Clin Pharmacol 2002;58:265-74.
5. Bäckström M, et al. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and Risk estimates of agranulocytosis. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2002;11:239-45.
6. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. Pharmacogenetics 1996;6:67-72.
7. Shah R. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? J Clin Pharm Ther 2018; 00:1-5. Disponible en la web: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12768> (consultado 31 de octubre de 2018).

## SOLUCIÓN TÓPICA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN CLOROFORMO EN NEURALGIA POSHERPÉTICA: RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD MORTAL

**La agencia reguladora de medicamentos de Nueva Zelanda, MedSafe, ha informado del riesgo potencial hepático del uso del ácido acetil-salicílico en solución tópica con cloroformo para tratamiento de la neuralgia posherpética. Teniendo en cuenta la falta de evidencia científica y del daño potencial de este uso tópico, se recomienda a los prescriptores la utilización de otras alternativas.**

La agencia de medicamentos de Nueva Zelanda ha informado<sup>1</sup> del riesgo hepático grave que supone

un tratamiento clásico de la neuralgia posherpética: una fórmula magistral de ácido acetil-salicílico para administración tópica con cloroformo, como uno de los diferentes vehículos utilizados, cloroformo, o éter o vaselina.

La agencia de medicamentos Medsafe ha anunciado que su centro de farmacovigilancia, el "*Centre for Adverse Reactions Monitoring*", CARM, recibió una notificación mortal de una mujer que desarrolló una hepatotoxicidad, que los médicos tratantes sospechaban que estaba relacionada con la aplicación tópica de ácido acetil-salicílico (*aspirine*) en cloroformo. Esta preparación oficial de ácido acetil-salicílico en cloroformo se preparó por farmacéuticos y técnicos de farmacia, con 5 gramos disueltos en 15 ml de cloroformo. Se utiliza en el tratamiento de la neuralgia post-herpética. Un estudio<sup>2</sup> realizado en 1993 encontró que el cloroformo no mejoró la eficacia de la preparación tópica del ácido acetil-salicílico, pero mejoró su solubilidad. No hay evidencia convincente en la literatura científica que indique que el ácido acetil-salicílico disuelto en cloroformo sea efectivo para la neuralgia posherpética.

El **cloroformo** está clasificado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) como **carcinogénico del grupo 2B**, siendo posiblemente cancerígeno para los humanos. La exposición significativa al cloroformo se ha asociado con hepatotoxicidad en humanos. Este es un riesgo potencial para los pacientes que se aplican ácido acetil-salicílico disuelto en cloroformo varias veces al día durante largos períodos de tiempo. Se absorbe fácilmente en el cuerpo después de la inhalación y la exposición oral o dérmica.

Debido a la falta de pruebas de eficacia y al riesgo significativo de daño, el balance beneficio-riesgo del ácido acetil-salicílico tópico en cloroformo es desfavorable y los prescriptores deben usar medicamentos alternativos para sus pacientes<sup>3</sup>.

## Referencias

1. Medsafe. Safey Information. Aspirin in Chloroform. More Harm than Help? 1 March 2018. Disponible en la web de Medsafe: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2018/aspirin-chloroform.htm> (consultado 29 de octubre de 2018).
2. King RB. Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia. Arch Neurol 1993;10: 1046-53
3. Neira F, Ortega JL. La neuralgia posherpética. ¿Un problema sin resolver. Rev Soc Esp Dolor 1998; 5: 128-43. Disponible en la web: [http://revista.sedolor.es/pdf/1998\\_02\\_06.pdf](http://revista.sedolor.es/pdf/1998_02_06.pdf) (consultado 29 de octubre de 2018).

## QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de las recomendaciones finales del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) en las que se ha concluido que las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso, incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles, afectan a todas las quinolonas y fluoroquinolonas, constituyendo un efecto de clase, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios: No utilizar quinolonas o fluoroquinolonas en infecciones leves o autolimitadas salvo que otros antibióticos recomendados no puedan emplearse. Indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudan al médico, en caso de que aparezcan síntomas relacionados con las reacciones adversas abajo descritas. Tener presente que los pacientes de edad avanzada, trasplantados o en tratamiento con corticoides presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas tras la administración de quinolonas y fluoroquinolonas.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> una vez finalizado el proceso de "arbitraje" (*referral*) por el que se evalúan los problemas de seguridad de los medicamentos que estén autorizados en más de un país de la Unión Europea. Las **quinolonas y fluoroquinolonas** son antibióticos sintéticos utilizados para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas entre las que se incluyen infecciones de las vías urinarias y respiratorias, del aparato genital y gastrointestinal, así como infecciones cutáneas, óseas y articulares.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) europeo ha **evaluado** recientemente el impacto que las reacciones adversas (RAM) incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles que afectan a los sistemas nervioso y musculoesquelético, podían ocasionar sobre la relación beneficio-riesgo de este grupo farmacológico.

Entre las RAM de este tipo que afectan al sistema musculoesquelético se encuentran: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artralgia y edema articular. Entre las que implican al sistema nervioso: neuropatía periférica, psicosis, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, alteraciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato.

En España están disponibles medicamentos que contienen los principios activos ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y ácido pipemídico.

Durante la evaluación se tuvieron en cuenta los datos disponibles sobre las RAM referidas, así como la experiencia clínica aportada por el Grupo de trabajo sobre enfermedades infecciosas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). De igual modo fueron oídas las opiniones de profesionales sanitarios y pacientes (puede consultarse el resumen<sup>2</sup> sobre la audiencia pública realizada).

Las principales conclusiones fueron las siguientes:

- Las RAM musculoesqueléticas y del sistema nervioso incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles, aunque se consideran poco frecuentes, afectan a todas las quinolonas y fluoroquinolonas, constituyendo un efecto de clase.
- Debido a la gravedad de las RAM observadas y teniendo en cuenta que pueden producirse en personas previamente sanas, cualquier prescripción de antibióticos **quinolónicos** o **fluoroquinolónicos** deberá realizarse tras una cuidadosa valoración de su relación beneficio-riesgo.
- Para los pacientes con infecciones graves por bacterias sensibles, este tipo de antibióticos continúa siendo una importante opción terapéutica.
- Por el contrario, en el caso de infecciones leves y/o autolimitadas, los beneficios de este tratamiento no superan el riesgo de sufrir las reacciones adversas mencionadas.
- Puesto que el ácido nalidíxico, **cinoxacina**, **flumequina** (no comercializados en España) y el ácido pipemídico, no conservan ninguna indicación para la que el balance beneficio-riesgo resulte favorable, se recomienda *suspender su autorización de comercialización en toda la Unión Europea*.

## ■ RECOMENDACIONES

En base a lo anterior, y hasta que esta decisión no sea efectiva, se recomienda a los profesionales sanitarios:

1. No prescribir antibióticos quinolónicos ni fluoroquinolónicos:
  - Para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas.
  - Para realizar profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de vías urinarias bajas.
  - A pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos.

2. Utilizar quinolonas o fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones leves o moderadamente graves exclusivamente cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces o no sean tolerados.
3. Tener en cuenta a la hora de prescribir que los pacientes de edad avanzada, trasplantados o aquellos en tratamiento con corticoides presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas.
4. Indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudan al médico en caso de que se presenten reacciones adversas de tipo musculo-esquelético o del sistema nervioso arriba mencionadas.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS informará en caso de que la decisión final fuera diferente de las recomendaciones arriba indicadas.

Es necesario e importante recordar que la resistencia a los antibióticos representa un grave problema de salud pública, siendo el consumo de antibióticos un factor clave en el desarrollo y la propagación de las mismas. De acuerdo con los datos de consumo de 2017, las quinolonas es una de las familias de antibióticos más utilizada en el ámbito extrahospitalario (8,83% de las DHD<sup>3</sup> del total de antibióticos).

En este contexto, con la difusión y puesta en marcha de Programas de Optimización de uso de Antibióticos (PROA), es recomendable que se consulte con un microbiólogo o con un experto en enfermedades infecciosas que asistan en el manejo de las infecciones arriba mencionadas, así como en la selección del mejor antibiótico en cada una de las situaciones mencionadas anteriormente.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. Nota MUH (FV) nº 14/2018, 10 de octubre de 2018. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI\\_MUH\\_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.htm) (consultado 29 de octubre de 2018).
2. EMA. Resumen de la audiencia pública de la EMA sobre antibióticos quinolonas y fluoroquinolonas. Celebrada el 13 de junio de 2018. Disponible en la web de la EMA: [https://www.ema.europa.eu/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-fluoroquinolone-antibiotics\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-fluoroquinolone-antibiotics_es.pdf)
3. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (<http://www.resistenciaantibioticos.es>). DHD: Dosis diarias definidas por 1000 Habitantes y por Día; Representa el número de habitantes que han utilizado el medicamento cada día durante un periodo de tiempo.

## HIDROCLOROTIAZIDA: EL USO CONTINUO Y PROLONGADO EN EL TIEMPO PODRÍA AUMENTAR EL RIESGO DE CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOCÍTICO

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de recomendaciones a partir de los resultados de dos estudios epidemiológicos realizados en Dinamarca que indican un posible aumento del riesgo de desarrollo de carcinoma basocelular y espinocelular en pacientes sometidos a tratamientos continuados y prolongados con hidroclorotiazida, que podría explicarse por su acción fototóxica. Por ellos se recomienda reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico y vigilar la presencia de alteraciones cutáneas en pacientes que reciben tratamientos prolongados con hidroclorotiazida e informarles de las precauciones a adoptar en relación con la exposición solar.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de los resultados de dos estudios epidemiológicos con **hidroclorotiazida**, en tratamientos prolongados y continuos, con un posible aumento del riesgo de desarrollo de carcinoma basocelular y espinocelular en pacientes así tratados.

La **hidroclorotiazida** es una tiazida diurética indicada para el tratamiento de hipertensión arterial; en casos de edema asociado a insuficiencia cardiaca, renal o hepática; en diabetes insípida y en hipercaliuria idiopática.

En España, se encuentra comercializada como monofármaco en **Esidrex®**, **Hidrosaluretil®** y varios medicamentos genéricos (EFG), además de un amplio número de nombres comerciales, más de 400, en combinaciones a dosis fijas con **amilorida (Ameride®)**, **Diuzine®**, con **bisoprolol**, con **captopril**, **enalapril**, **flosinopril**, **lisinopril**, **quinapril**, **ramipril**, con **candesartan**, **irbesartan**, **losartan**, **olmesartan medoxomilo**, **telmisartan**, **valsartan** y con **amlodipino** junto con **olmesartan** o **valsartan**. Se puede consultar la lista completa de los mismos a través del Centro de Información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado recientemente una evaluación de los riesgos de la **hidroclorotiazida** iniciada tras conocerse los resultados de dos estudios epidemiológicos<sup>2,3</sup> llevados a cabo con datos procedentes de bases de datos danesas, que mostraban una asociación entre la administración de este diurético y un incremento de riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinaoma basocelular y carcinoma espinocelular). El riesgo observado en los estudios aumentaba con la dosis total de **hidroclorotiazida** acumulada desde el inicio del tratamiento.

Una vez concluida la revisión de los dos estudios mencionados así como del resto de información disponible procedente de la literatura médica, el PRAC ha concluido lo siguiente:

- En base a los estudios daneses, en pacientes expuestos a **hidroclorotiazida**, con dosis acumuladas de 50.000 mg o superiores, el riesgo de carcinoma basocelular podría incrementarse en 1,3 veces y el riesgo de carcinoma espinocelular en 4 veces. Dosis acumuladas superiores se asocian con un riesgo mayor. Una dosis acumulada de 50.000 mg correspondería por ejemplo, al uso diario de 12,5 mg de **hidroclorotiazida** durante aproximadamente 11 años.
- Existe un mecanismo biológico plausible que podría explicar este aumento de riesgo ya que este principio activo tiene actividad fotosensibilizante.
- No se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de piel tipo melanocítico.

En España, la incidencia del carcinoma basocelular se estima en 253,23 (IC<sub>95%</sub>: 273,01-269,45)/100.000 personas-año y la incidencia de carcinoma espinocelular en 38,16 (IC<sub>95%</sub>: 31,72-39,97)/100.000 personas-año<sup>4</sup>.

La AEMPS está llevando a cabo un estudio con datos procedentes de la base de datos BIFAP con objeto de obtener información sobre esta asociación en la población española.

### Recomendaciones

En base a las conclusiones expuestas, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Reconsiderar el uso de **hidroclorotiazida** en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.
- Solicitar valoración especializada en caso de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.
- Informar a los pacientes en tratamiento con **hidroclorotiazida** acerca de este posible aumento de riesgo tras tratamientos prolongados y advertirles sobre:
  - La necesidad de limitar la exposición excesiva al sol y/o rayos ultravioleta y de usar fotoprotección solar adecuada.
  - La conveniencia de revisar periódicamente la piel y de consultar con un médico en caso de que aparezcan lesiones cutáneas sospechosas (o de que cambien de aspecto las ya existentes).

Las fichas técnicas y prospectos de todos los medicamentos que contienen **hidroclorotiazida** se actualizarán para incluir esta información.

### Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo

- podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. Nota MUH (FV) nº 13/2018, 9 de octubre de 2018. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI\\_MUH\\_FV-13-2018-HCTZ.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.htm) (consultado 29 de octubre de 2018).
2. Arnsørg S, Gaist D, Johannesson Schmidt SA, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:673-81.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.042>. Disponible en la web: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(17\)32741-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)32741-X/fulltext)
  3. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282(4): 322-31.
  4. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM y cols. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y meta-análisis *Actas Dermo-Sifiliogr* 2016; 107: 318-28.

## FLUOROQUINOLONAS DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA O INHALADAS: RIESGO DE ANEURISMA Y DISECCIÓN AÓRTICA

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) ha trasmitido el texto consensuado en la Unión Europea para que los laboratorios Titulares de la Autorización de Comercialización (TAC) de fluoroquinolonas de administración sistémica o inhaladas, informen a los profesionales sanitarios del riesgo de aneurisma y disección aórtica que se ve incrementado, principalmente en pacientes de edad avanzada en uso prolongado.**

Los laboratorios Titulares de la Autorización de Comercialización de **fluoroquinolonas** de administración sistémica, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), han informado<sup>1</sup> de un nuevo riesgo identificado de aneurisma y disección aórtica asociado con la administración de **fluoroquinolonas** sistémicas e inhaladas.

Las fluoroquinolonas son antibióticos autorizados para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, algunas potencialmente mortales.

Los datos procedentes de estudios epidemiológicos y preclínicos indican un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórtica después del tratamiento con fluoroquinolonas.

Los estudios epidemiológicos<sup>2-4</sup> describen un aumento en el riesgo de aneurisma y disección aórtica de aproximadamente el doble en los pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas en comparación con los que no toman ningún antibiótico o toman otros tipo de antibiótico (amoxicilina). Las personas de edad avanzada son las que presentan un mayor riesgo.

En un estudio preclínico<sup>5</sup> se observó que **ciprofloxacino** aumenta la susceptibilidad a padecer disección y ruptura aórtica en un modelo de roedor.

Este hallazgo es probablemente un efecto de clase, similar al daño ejercido por las fluoroquinolonas en el tejido de los tendones, con un aumento el riesgo de alteraciones de los mismos. El aneurisma y disección aórtica son acontecimientos raros que se producen con una incidencia de aproximadamente 3-30 de cada 100.000 personas-año. Entre los factores que aumentan el riesgo se encuentran los antecedentes familiares de aneurisma, aneurisma o disección aórtica preexistente, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión y aterosclerosis.

Como conclusión, las **fluoroquinolonas** sistémicas o inhaladas solo deben utilizarse en pacientes con riesgo de aneurisma y disección aórtica después de una minuciosa evaluación riesgo/beneficio y tras considerar otras opciones terapéuticas previamente.

En España están disponibles medicamentos que contienen los principios activos **ciprofloxacino, levo-floxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino**, por vía sistémica (oral y parenteral) y por inhalación.

### ■ RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES

Las recomendaciones para los profesionales de la salud son:

- Las fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas pueden aumentar el riesgo de aneurisma y disección aórtica, especialmente en las personas de edad avanzada.
- En los pacientes con riesgo de aneurisma y disección aórtica, las fluoroquinolonas solo deben utilizarse después de una minuciosa evaluación riesgo/beneficio y tras considerar otras opciones terapéuticas previamente.
- Entre los factores que predisponen al aneurisma y disección aórtica se encuentran los antecedentes familiares de aneurisma, aneurisma o disección aórtica preexistente, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión y aterosclerosis.

### ■ RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

- Se debe advertir a los pacientes del riesgo de aneurisma y disección aórtica e informar que deben acudir a urgencias en caso de presentar dolor abdominal, de pecho o espalda, de naturaleza súbita/aguda.

### Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fluoroquinolonas de administración sistémica: riesgo de aneurisma y disección aórtica. Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios (DHPC), de octubre de 2018. Disponi-

- ble en la web: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/2018-10-23-Fluoroquinolonas-DHPC\\_ES.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/2018-10-23-Fluoroquinolonas-DHPC_ES.pdf) (consultado 30 de octubre de 2018).
2. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2015 Nov 18; 5(11): e010077.
  3. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, Chang SC. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov; 175(11): 1839-47.
  4. Pasternak B, Inghammar M and Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 360: k678.
  5. LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, Zhang C, Coselli JS, Shen YH. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg.* 2018 Jul 25: e181804. doi:10.1001/jamasurg.2018.1804. Disponible en la web: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/2689031>

## 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) o de un ciudadano, 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 o familiar (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. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

### ¿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 médicalemente importantes y las trasmisiones 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: [https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento\\_adicional.htm#lista\\_europea](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea)
- 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**.

**MÉTODO ELECTRÓNICO:** desde el 15 de enero de 2013 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](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.**

\* (▼): medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización y los fármacos que requieren alguna nueva medida de minimización de riesgos) de los que se recomienda la notificación de TODAS las sospechas de reacciones adversas que identifiquen los ciudadanos y los profesionales sanitarios.