



## CONTENIDO

1. Acidosis láctica y metformina.
2. Glitazonas: incremento del riesgo cardiovascular y de fracturas.
3. Bloqueantes  $\alpha$ -1 adrenérgicos y síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS).
4. AINE: Ketorolaco, cambio a uso hospitalario y Piroxicam: paso a diagnóstico hospitalario.
5. Fibrosis sistémica nefrogénica y contrastes de gadolinio.
6. Antibióticos: Restricciones de uso y advertencias sobre telitromicina (Ketek®) y restricción de indicaciones en linezolid (Zyvoxid®).
7. Cabergolina y riesgo de valvulopatía cardiaca.
8. Viracept® (nelfinavir).
9. Toxina botulínica: riesgo de diseminación de la toxina.

En este boletín se recogen las comunicaciones de riesgos con medicamentos realizadas a los profesionales sanitarios en el primer semestre del año 2007. En este periodo de tiempo han visto la luz, la reevaluación de la relación beneficio/riesgo de los AINEs tradicionales provocando cambios en las condiciones de prescripción de ketorolaco y piroxicam. Se incluyen restricciones de uso en linezolid y telitromicina, redundando en un mejor uso de los antibióticos, aparecen nuevos datos de seguridad del grupo de las glitazonas, fármacos que llevan poco tiempo en el mercado y de los que día a día van poniéndose de manifiesto nuevos efectos adversos. También se incluye información de medicamentos como la carbegolida, que ha pasado a clasificarse como de especial control médico (ECM), y otra información de interés, como la situación del nelfinavir o la posible diseminación de la toxina botulínica, así como en el área de la oftalmología la asociación evitable de los bloqueante alfa 1-adrenérgicos y la operación de cataratas y, en el campo de los contrastes, los riesgos renales y la utilización del gadolinio. El boletín incluye también una revisión de una reacción adversa grave relacionada con metformina.

Las notas completas pueden consultarse en la página web de la AEMPS: (<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>).

### 1. A PROPÓSITO DE UNA REVISIÓN, ACIDOSIS LÁCTICA POR METFORMINA

La metformina (Dianben®, Avandamet® —combinación con rosiglitazona— y especialidades genéricas) es un hipoglucemiante del grupo de las biguanidas indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes obesos, tanto en adultos como en niños a partir de 10 años y adolescentes, cuando la dieta y el ejercicio no son

suficientes<sup>1</sup>. Se trata de una biguanida con una relación beneficio-riesgo favorable en términos de morbimortalidad en los pacientes con diabetes tipo 2 y sobrepeso.

El tratamiento con metformina se ha asociado a acidosis láctica, una complicación metabólica rara pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz). Los casos descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, han aparecido principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal marcada. Por todo esto, la metformina aparece contraindicada en

casos de cetoacidosis diabética, precoma diabético o disfunción renal (aclaramiento de creatinina  $<60\text{ml}/\text{mn}$ ), enfermedades agudas que impliquen un riesgo de alteración de la función renal, como deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de contrastes yodados, en enfermedad aguda o crónica capaz de producir una hipoxia tisular, como insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock, insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda o alcoholismo.

La acidosis láctica se caracteriza por disnea, dolor abdominal, náuseas, vómitos e hipotermia seguidos por alteración de la conciencia y coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio incluyen la reducción del pH sanguíneo ( $\text{pH} < 7.35$ ), unos niveles de lactatos en plasma superiores a  $5\text{ mmol}/\text{L}$ , y un incremento del desequilibrio aniónico (anión gap) y de la relación lactatos/piruvatos. Si se sospecha la presencia de acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento con metformina y hospitalizar al paciente inmediatamente.

Una reciente revisión<sup>2</sup> de los casos notificados a la red de farmacovigilancia francesa pone de manifiesto que la acidosis láctica por metformina es en la mayoría de los casos evitable. De los nueve casos de acidosis láctica, entre 1985 y 2005, cinco de los cuales fueron mortales<sup>2</sup>. Los nueve pacientes tenían por lo menos un factor de riesgo conocido de acidosis láctica por metformina: insuficiencia renal (4 casos), deshidratación (2), intoxicación alcohólica aguda (1), cardiopatía isquémica (1), así como un tratamiento reciente con AINE (3), antihipertensivo (1), administración de un contraste yodado (1), o intervención quirúrgica cardíaca con anestesia general (1). Los casos descritos han aparecido sobre todo en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal marcada y entre un día y una semana antes del diagnóstico de acidosis láctica, tres pacientes habían presentado vómitos y dolor abdominal, signos y síntomas inespecíficos que podrían haber conducido a la sospecha de acidosis láctica y a la retirada de la metformina. La mayoría de estas muertes se podrían haber evitado si las contraindicaciones y precauciones recogidas en la ficha técnica se hubieran aplicado.

El elevado número de pacientes tratados ha aumentado la posibilidad de observar efectos adversos, que aunque

muy raros son potencialmente graves. Dado que la acidosis láctica es una reacción adversa grave y que la metformina se elimina por el riñón, hay que seguir las recomendaciones e iniciar el tratamiento con dosis bajas y vigilar la función renal, determinando los niveles de creatinina en suero antes de iniciarse el tratamiento y al menos una vez al año en pacientes con función renal normal y de dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatinina en suero en el límite superior del valor normal y, sobre todo, en personas de edad avanzada, donde la aparición de la insuficiencia renal es frecuente y asintomática, teniendo especial cuidado al iniciar una terapia antihipertensiva, diurética o con antiinflamatorios no esteroideos, en las que se puede producir un deterioro de la función renal. El respeto de las contraindicaciones y las precauciones de uso de la metformina resulta fundamental.

#### Bibliografía

1. Dianben. Ficha técnica. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
2. Anónimo. Metformine: des acidoses lactiques évitables. *Rev Prescrire* 2006; 26: 671.

## 2. GLITAZONAS: INCREMENTO DE RIESGO DE FRACTURAS EN MUJERES Y DE RIESGO CARDIACO

Rosiglitazona (Avandia®) y pioglitazona (Actos®) son dos antidiabéticos orales del grupo de las tiazolidindionas, autorizados para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, tanto en monoterapia, como asociada a metformina o a una sulfonilurea, así como en triple terapia asociada a ambas (metformina y sulfonilurea). Rosiglitazona también se comercializa en combinación a dosis fijas con metformina (Avandamet®) y glimepirida (Avaglim®).

La revisión de los datos de seguridad procedentes de dos ensayos clínicos controlados indica un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con estos antidiabéticos en comparación con aquellas que recibieron otros tratamientos o placebo. Los ensayos clínicos revisados fueron: el estudio ADOPT, para rosiglitazona en comparación con metformina o glibenclamida y, el estudio PROactive, que es un ensayo clínico con pioglitazona frente a placebo o tratamiento activo.

Se continúan evaluando nuevos datos y estudios actualmente puestos en marcha. Mientras tanto, se considera necesario remarcar y recomendar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Los datos procedentes de ensayos clínicos controlados indican que existe un riesgo incrementado de fracturas óseas en mujeres tratadas con pioglitazona o rosiglitazona, sin que se observen estas diferencias entre los hombres respecto a placebo o a otros tratamientos.
- La mayoría de estas fracturas se presentaron en extremidades, desconociéndose el mecanismo involucrado en este efecto. Tampoco se conoce si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de fracturas.

El **incremento de riesgo de fracturas** debe tenerse en cuenta en la atención sanitaria prestada a las mujeres en tratamiento con rosiglitazona y pioglitazona, y en aquellas en las que el inicio del mismo se esté considerando.

Los pacientes diabéticos presentan ya un riesgo de problemas cardiovasculares, como insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica, debido a la propia diabetes. Por otra parte, las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos, lo que puede ocasionar un empeoramiento de problemas cardiacos u ocasionar insuficiencia cardiaca (Karalliedde J. y Buckingham RE *Drug Safety* 2007, 30, 741).

Un artículo publicado el pasado 21 de mayo en el New England Journal of Medicine (NEJM) ha analizado 42 ensayos clínicos que incluyeron 15.500 pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados muestran un incremento de casos de infarto de miocardio y de muerte cardiovascular en los pacientes en tratamiento con rosiglitazona. Sin embargo, no se observó un incremento significativo de la tasa de mortalidad por todas las causas.

Se considera necesario recordar a los profesionales sanitarios que sigan estrictamente las condiciones de uso autorizadas en las fichas técnicas de los medicamentos con rosiglitazona. De forma resumida, respecto a la seguridad cardiaca, la ficha técnica indica:

### 3. BLOQUEANTES $\alpha$ -1 ADRENÉRGICOS Y SÍNDROME DEL IRIS FLÁCIDO INTRAOPERATORIO (IFIS)

En enero, la AEMPS alertó sobre casos de IFIS en pacientes tratados con bloqueantes  $\alpha$ -1 adrenérgicos (tamsulosina, alfuzosina, doxazosina, prazosina y terazosina) sometidos a cirugía de cataratas mediante facoemulsificación.

Durante la cirugía de cataratas, en algunos pacientes que están en tratamiento o han sido tratados previamente con bloqueantes  $\alpha$ -1 adrenérgicos, se ha observado un síndrome quirúrgico denominado "Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (Intraoperative Floppy Iris Síndrome: IFIS)". Las consecuencias principales son complicaciones de la cirugía y posible compromiso de la mejora visual obtenida con la misma. El mecanismo por el cual se podría presentar el IFIS asociado a estos fármacos es el

bloqueo competitivo de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1a, presentes en el músculo dilatador del iris.

En consecuencia, mientras se aportan nuevos resultados, en aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con bloqueantes  $\alpha$ -1 adrenérgicos, se recomienda suspender dicho tratamiento al menos 1-2 semanas antes de la cirugía de cataratas. El tratamiento se puede reintroducir inmediatamente tras la cirugía.

Se recomienda incluir preguntas sobre el tratamiento con bloqueantes  $\alpha$ -1 adrenérgicos en el estudio preoperatorio o preanestésico del paciente.

En aquellos pacientes en los que se haya planificado cirugía de cataratas, el inicio del tratamiento con bloqueantes  $\alpha$ -1 adrenérgicos no está recomendado.

Estos principios activos se encuentran autorizados en España con los siguientes nombres comerciales: Tamsulosina: Omnic®, Urolosin®, Tamsulosina EFG. Alfuzosina: Benestan®, Alfetim®, Alfuzosina EFG. Doxazosina: Carduran®, Progandol®, Doxatensa®, Doxazosina EFG. Prazosina: Minipres®. Terazosina: Deflox®, Magnuro®, Zayasel®, Sutif®, Tazusin®, Teraumon®, Alfaprost®, Mayul®, Terazosina EFG.

#### 4.1 KETOROLACO: CAMBIO A MEDICAMENTO DE USO HOSPITALARIO

La evidencia científica actualmente disponible, muestra que el riesgo de desarrollar complicaciones graves de úlcera péptica (en particular, hemorragia digestiva alta) es consistentemente mayor con el uso de ketorolaco que con otros anti-inflamatorios no esteroideos, y que el incremento de riesgo puede ser especialmente importante cuando se utiliza fuera de las condiciones de uso actualmente autorizadas. Por todo esto, los medicamentos que contienen ketorolaco por vía sistémica pasaron a tener la calificación de Medicamentos de Uso Hospitalario, el 1 de abril de 2007.

- El uso de ketorolaco debe restringirse estrictamente a sus indicaciones autorizadas:

- tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio

moderado o severo.

- tratamiento del dolor causado por cólico nefrítico (sólo formas parenterales).

- El tratamiento con ketorolaco debe iniciarse en el medio hospitalario. La duración máxima del tratamiento con ketorolaco inyectable no debe superar los 2 días. En el caso de pasarse posteriormente a tratamiento oral, la duración total del tratamiento con ketorolaco no podrá superar los 7 días.

- En aquellos pacientes que hayan recibido ketorolaco por vía parenteral y se les pase a tratamiento oral, la dosis diaria total combinada de las dos presentaciones oral y parenteral, no superará los 90 mg en el adulto y los 60 mg en el anciano.

Ketorolaco se encuentra autorizado en España bajo los siguientes nombres comerciales: Algikey®, Droal®, Tonum® y Toradol®.

#### 4.2 PIROXICAM PASO A DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

Tras la revisión formal del balance beneficio-riesgo de piroxicam por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se concluye que debido al mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves que presenta piroxicam respecto a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la relación beneficio-riesgo sólo es favorable en condiciones de uso muy restringidas, que se resumen a continuación:

1. Piroxicam no debe ser utilizado para el tratamiento de procesos inflamatorios o dolorosos agudos. Estas indicaciones serán revocadas y desaparecerán de la ficha técnica de los medicamentos que contienen piroxicam.

2. Piroxicam puede ser prescrito para el tratamiento sintomático de la artrosis, de la artritis reumatoide y de la espondilitis anquilosante, pero nunca como primera línea de tratamiento y siempre la prescripción debe ser iniciada por un médico con experiencia en la evaluación diagnóstica y tratamiento de estas enfermedades.

3. Debe utilizarse la dosis más baja posible y nunca superar la dosis de 20 mg al día. Los periodos de tratamiento deben ser lo más cortos posibles. En cualquier caso, si se decide prescribir piroxicam, debe revisarse la necesidad

de continuar con el tratamiento a los 14 días del inicio y después de forma periódica.

4. Se han añadido nuevas contraindicaciones y advertencias además de las generales para el resto de los AINE tradicionales. Entre ellas se destacan que en todos los pacientes, pero especialmente en los pacientes de mayor edad se deberá considerar el uso concomitante de gastroprotectores (vgr. inhibidores de la bomba de protones o misoprostol), no se deberá utilizar piroxicam en pacientes mayores de 80 años, no se utilizará piroxicam de forma concomitante con anticoagulantes ni con otros medicamentos AINE, incluyendo el ácido acetil-salicílico a dosis de 500 mg o superiores, no se deberá utilizar en pacientes con antecedentes de úlcera o sangrado gastrointestinal, no se deberá utilizar en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas a piroxicam o a cualquier otro medicamento.

Con fecha efectiva de 1 de septiembre de 2007, los medicamentos que contienen piroxicam tendrán la categoría de **DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO**, lo cual implicará que sólo podrá ser prescrito por especialistas en reumatología, medicina interna o geriatría y que estará sometido al correspondiente visado de inspección.

Las citadas restricciones no serán aplicables a los preparados tópicos que contienen piroxicam.

Relación de nombres comerciales de medicamentos autorizados que contienen piroxicam: Brexinil®, Cycladol®, Doblextan®, Feldene®, Improntal®, Piroxicam Cinfa®, Piroxicam Edigen®, Piroxicam Ratiopharm®, Vitaxicam®.

## 5. FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA Y CONTRASTES DE GADOLINIO

El 8 de febrero la AEMPS informó sobre nuevos datos de seguridad relacionados con la administración de contrastes que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave y la aparición de Fibrosis Sistémica Nefrogénica.

La AEMPS, de forma coordinada con otras Agencias

Reguladoras europeas, ha adoptado las siguientes medidas:

- Contrastes para RM con gadodiamida (Omniscan®):

- Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular-TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a transplante hepático.

- En neonatos y en niños de hasta un año de edad, sólo debe administrarse tras una cuidadosa valoración, debido a la inmadurez de su función renal.

- Contrastes para RM a base de otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodiamida:

- La administración de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>), sólo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.

Dado que puede ser difícil que el paciente tenga acceso al prospecto de este tipo de productos, los profesionales sanitarios deberían informar a los pacientes, en particular a aquellos con insuficiencia renal, sobre las precauciones y posibles reacciones adversas, contenidas en el prospecto del producto que se les vaya a administrar (prospecto de Omniscan®), los cuales se pueden obtener en la página web de la AEMPS o a través del laboratorio comercializador.

Los agentes de contraste para RM con gadolinio autorizados en España son los siguientes: gadobenato de dimeglumina (Multihance®), gadobutrol (Gadovist®, Gadograf®), gadodiamida (Omniscan®), gadofosveset (Vasovist®), gadopentetato de dimeglumina (Magnograf®, Magnevist®), gadoterato de meglumina (Dotarem®), gadoteridol (Prohance®) y gadoxetato disódico (Primovist®).

## 6.1 RESTRICCIONES DE USO Y ADVERTENCIAS SOBRE TELITROMICINA (KETEK®)

En marzo, la AEMPS informó sobre las restricciones de uso de telitromicina, autorizado en nuestro país con el nombre comercial Ketek® y en el boletín de farmacovigilancia

número 2, ya se incluía un artículo de *Annals of Internal Medicine* que describía tres casos de hepatitis graves.

Recientemente, el CHMP concluyó que la eficacia de telitromicina está demostrada en sus indicaciones aprobadas. No obstante, su uso está asociado con un mayor riesgo de ciertos efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser graves. Entre éstos se incluye empeoramiento de la miastenia gravis (empeoramiento que podría amenazar la vida del paciente), pérdida transitoria de la conciencia y alteraciones temporales de la visión.

Por ello, las medidas adoptadas respecto a las condiciones de uso de telitromicina han sido las siguientes:

- Se restringe el uso de telitromicina en tres de sus cuatro indicaciones autorizadas. En bronquitis, sinusitis y faringitis/amigdalitis, telitromicina sólo debe utilizarse para infecciones causadas por cepas bacterianas para las que se sospecha o se ha probado que sean resistentes a antibióticos macrólidos o beta-lactámicos, o para pacientes que no puedan ser tratados con estos antibióticos. No se introducen restricciones para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad.

- Se contraindica en pacientes diagnosticados de miastenia gravis y se refuerza en la información del producto las advertencias sobre pérdida de conciencia transitoria y efectos sobre la visión.

El CHMP ha concluido que los beneficios de telitromicina continúan superando los riesgos si se utiliza en concordancia con las actualizaciones de la información del producto.

## 6.2 LINEZOLID (ZYVOXID): RESTRICCIÓN DE INDICACIONES

Linezolid (Zyvoxid®) es un antibiótico de tipo oxazolidinona activo exclusivamente frente a microorganismos gram positivos, indicado en el tratamiento de neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, cuando se conoce o se sospecha que están causadas por bacterias gram positivas. Se encuentra comercializado como solución

para perfusión, comprimidos y granulado para suspensión oral, para uso exclusivamente hospitalario.

Tras estudiar los datos de seguridad procedentes de un ensayo clínico abierto, aleatorizado, en el que se comparaba la eficacia y seguridad de linezolid frente a vancomicina/ dicloxacilina/ oxacilina, en 726 pacientes graves con infección relacionada con catéter intravascular, se determina un incremento de la mortalidad entre los pacientes tratados con linezolid respecto a los que recibieron el antibiótico comparador, éste se observó fundamentalmente durante el tratamiento y hasta 7 días después de la suspensión del mismo. Y se relacionó con el tipo de microorganismo causante de la infección: los pacientes con infección exclusivamente por gram positivos no mostraron diferencias en la mortalidad respecto al tipo de antibiótico utilizado, sin embargo, la mortalidad se incrementó en aquellos pacientes tratados con linezolid con infección por gram negativos, con infecciones mixtas o en aquellos en los que no tenían infección basal.

Por ello, se han restringido las condiciones de uso de linezolid en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a linezolid, o bien se sospeche o se tenga la certeza que tienen una co-infección por microorganismos grampositivos y gramnegativos si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles. En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gramnegativos. Zyvoxid está indicado también para el tratamiento de la neumonía nosocomial y la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Si se sospecha o se documenta un patógeno gramnegativo se debe iniciar concomitantemente un tratamiento específico frente a dichos microorganismos gramnegativos.

## 7. CABERGOLINA Y RIESGO DE VALVULOPATÍA CARDIACA

Cabergolina es un derivado ergótico que actúa como agonista dopaminérgico, autorizado para el tratamiento de

los signos y síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson (Sogilen®) y para tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia (Dostinex®).

Ya se emitió en noviembre de 2004 una nota informativa sobre pergolida (Ref 2004/12), otro derivado ergótico también utilizado para el tratamiento de signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, en relación con riesgos similares a los encontrados para cabergolina, estos dos derivados ergóticos han pasado a considerarse de especial control médico (ECM).

En ambos casos las valvulopatías observadas se producen como consecuencia de una reacción fibrótica generando regurgitación que en algunos casos requiere el recambio valvular. Esta reacción fibrótica se podría producir como respuesta a la afinidad que presentan estos fármacos por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2b</sub>.

tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia, es limitada.

En los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con cabergolina para la enfermedad de Parkinson se debe realizar un ecocardiograma para evaluar la conveniencia de la continuación de dicho tratamiento.

#### **8. VIRACEPT (NELFINAVIR): NUEVAS MEDIDAS ADOPTADAS**

La Agencia Europea de Medicamentos suspendió la autorización de comercialización de Viracept tras ser informada por Roche Registration Limited, de la contaminación del principio activo del medicamento (nelfinavir) con mesilato de etilo (ac. Metansulfónico etiléster), una sustancia con actividad genotóxica.

Se está llevando un plan de acción con objeto de llevar a cabo un seguimiento de los pacientes potencialmente expuestos y en particular, un seguimiento de los pacientes que habían utilizado lotes del medicamento con un nivel elevado de contaminante (fabricados a partir de marzo de 2007), las mujeres embarazadas y los niños (incluidos los que hayan tenido una posible exposición en útero materno). Actualmente, se ha detectado el problema de fabricación y se han tomado las medidas para controlarlo, por lo que el CHMP ha recomendado levantar la suspensión de comercialización, por lo que se espera que vuelva a estar disponible a principios del 2008.

#### **9. TOXINA BOTULÍNICA: RIESGO DE EFECTOS ADVERSOS GRAVES POR DISEMINACIÓN DE LA TOXINA**

La toxina botulínica es una neurotoxina, elaborada por la bacteria *Clostridium botulinum*, que actúa impidiendo la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares o en otras uniones colinérgicas y produce una denervación parcial reversible de los músculos donde se inyecta o de las glándulas ecrinas.

Existen cuatro medicamentos autorizados en España con toxina botulínica, Botox®, Dysport®, NeuroBloc® y Vistabel®.

El grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado los datos disponibles sobre el riesgo de aparición de efectos adversos graves debidos a la diseminación de la toxina botulínica. Se han notificado casos graves de debilidad muscular, disfagia o neumonía por aspiración, supuestamente relacionados con la diseminación de la toxina botulínica tras el uso de medicamentos que la contienen.

Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Hasta el momento en el Sistema Español de Farmacovigilancia se han recibido 12 notificaciones de casos graves relacionados con medicamentos que contienen toxina botulínica.

Ocho de estos pacientes tuvieron uno o varios de los siguientes síntomas relacionados con la diseminación de la toxina: disfagia (5), debilidad muscular (6) y neumonía (2).

Del total de casos graves seis ocurrieron en niños menores de 13 años, uno de ellos con desenlace mortal.

Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes o con dificultades para deglutir presentan un mayor riesgo de sufrir estas reacciones, por lo que en estos pacientes sólo debería administrarse toxina botulínica después de una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo, prestando especial atención a la vigilancia de estos pacientes tras la administración. Se extremarán las precauciones en pacientes con antecedentes de disfagia o aspiración. En caso de utilizarse para la indicación estética (Vistabel®) no se recomienda su administración en pacientes con estos antecedentes.

#### REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

**Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y en especial:**

**Reacciones adversas inesperadas** cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.

**Reacciones adversas graves**, es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen su discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.

**Reacciones adversas a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado**

Para cualquier consulta puede dirigirse a:

**CIEMPS** (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Teléfono: 968 36 66 45/44 - Fax: 968 36 59 40.

e-mail: [ciemps@listas.carm.es](mailto:ciemps@listas.carm.es)

Dirección: C/ Villaleal 1 bajo, 30.001 Murcia.

IMPRESA REGIONAL- DL. MU-1834-1993 ISSN: 1135-2647

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M.ª José Peñalver Jara, M.ª de los Ángeles Brage Tuñón, Francisca Tornel Miñarro, Rebeca Gómez Torres.



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información  
y Evaluación de Medicamentos  
y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios