
BOLETIN

DE LA TARJETA AMARILLA

Número treinta y nueve. Diciembre de 2017. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1. Interacción capecitabina-brivudina mortal. Caso notificado

2. Hiperprolactinemia por antipsicóticos

3. Denosumab y disminución del INR. Caso notificado

4. Alertas de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS

ARTÍCULOS

1. Interacción capecitabina-brivudina mortal. Caso notificado

Descripción del caso. Paciente en tratamiento con capecitabina (Xeloda®) por cáncer gástrico. Durante una infección por herpes zóster se le prescribe brivudina (Nervinex®), que el paciente toma durante una semana. Tres días después acude a urgencias con una esofagitis grave. Se le diagnostica una pancitopenia severa y fallece a causa de estas reacciones 3 días después.

Brivudina es un antiviral análogo del nucleósido timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes. Está contraindicado en pacientes inmunodeficientes (ej. en tratamiento con antineoplásicos o inmunosupresores). Además, brivudina aumenta la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas, pudiendo provocar la muerte del

paciente, por lo que está especialmente contraindicado su uso concomitante con antineoplásicos de este grupo (fluorouracilo (5-FU), capecitabina y tegafur), incluso por vía tópica.

Nunca debe administrarse brivudina junto con fluorouracilo, capecitabina o tegafur.

En caso de administración accidental:

- interrumpir ambos medicamentos
- hospitalización inmediata
- medidas que reduzcan la toxicidad de las fluoropirimidinas.
- medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

En pacientes tratados con brivudina, **esperar mínimo 4 semanas, y monitorizar la actividad de la enzima DPD** (enzima dihidropirimidina dehidrogenasa), antes de iniciar tratamiento con fluorouracilo, capecitabina o tegafur.

Otros casos notificados al SEFV-H

La brivudina se comercializó en el año 2002. Desde esa fecha, el SEFV-H ha recibido 14 casos mortales de interacción entre este fármaco y alguna fluoropirimidina. En 7 casos la fluoropirimidina era capecitabina, en 6 el fluorouracilo y en 1 caso era tegafur.

En el caso aquí descrito, Nervinex® fue prescrito en un servicio de urgencias. La dificultad para conocer los fármacos que se han prescrito desde otros niveles asistenciales es un problema a la hora de detectar posibles interacciones. Es necesario que los programas de prescripción compartan los fármacos prescritos a los pacientes, de modo que todos los profesionales sanitarios puedan comprobar qué medicación se está usando. Así mismo, estos programas deberían impedir la prescripción de fármacos con contraindicaciones absolutas, como en este caso.

Tabla 1. Medicamentos que contienen brivudina y fluoropirimidinas

Medicamentos que contienen brivudina			
principio activo	nombre comercial	administración	indicación
brivudina	Nervinex®	oral	herpes zóster

Medicamentos que contienen fluoropirimidinas			
principio activo	nombres comerciales	administración	indicación
fluorouracilo	Actikerall®	tópica	queratosis actínica
	Fluorouracilo EFG	intravascular	neoplasias malignas
capecitabina	Capecitabina EFG, Xelcip®, Zepacine®, Xeloda®	oral	
tegafur	Utefos®	oral	neoplasias malignas
floxuridina	no comercializado en España	-	-
flucitosina	no comercializado en España	-	-

2. Hiperprolactinemia por antipsicóticos

La causa más habitual de hiperprolactinemia no fisiológica son los fármacos, siendo los antipsicóticos los que se asocian con más frecuencia a este trastorno, por su efecto antidopaminérgico.

Recientemente se ha publicado un documento de consenso sobre los riesgos y manejo de la

hiperprolactinemia en pacientes con trastorno mental grave tratados de forma prolongada con antipsicóticos¹. Los síntomas a corto plazo de la hiperprolactinemia incluyen amenorrea, galactorrea y disfunción sexual. A medio-largo plazo, relacionado con la disminución de estrógenos, se puede inducir osteoporosis, hipogonadismo, menopausia precoz, incremento del riesgo de algunos tipos de cáncer (mama y endometrio), aumento del riesgo cardiovascular, alteraciones en la inmunidad, dislipidemia y disfunción cognitiva, entre otros. Las consecuencias indirectas serían la afectación psicológica y la disminución de la adherencia al tratamiento. Se consideran niveles normales de prolactina (PRL) aquellos por debajo de 25 ng/ml en mujeres y por debajo de 20 ng/ml en hombres. Una hiperprolactinemia de entre 51-75 ng/ml sería moderada y por encima de 100 ng/ml sería grave.

Los antipsicóticos que provocan un mayor bloqueo de los receptores D2 producirían mayores y más frecuentes incrementos de PRL. Así, los antipsicóticos que producen más hiperprolactinemia serían los típicos, además de amisulpirida, risperidona y paliperidona. En el otro extremo, clozapina, quetiapina y aripiprazol serían los que menos incrementarían la prolactina.

Recomendaciones para la detección precoz: petición de niveles de PRL al inicio del tratamiento; revisión periódica de la existencia de hipogonadismo; determinación de niveles de FSL, LH, testosterona y vitamina D y preguntar de forma rutinaria acerca de la función sexual. Especial atención a niños y adolescentes. Con niveles de PRL > 150 ng/ml debe descartarse un prolactinoma. Se debe prestar especial atención a posibles antecedentes de cáncer de mama o endometrio; realizar densitometrías en varones >50 años y en mujeres con amenorrea > 6 meses o menopausia precoz, para detectar osteoporosis y evitar riesgo de fracturas por fragilidad.

Datos recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H)

Reacciones adversas notificadas con antipsicóticos

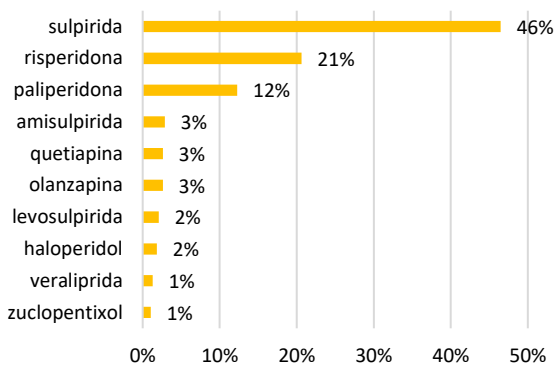
Durante el año 2016 se notificaron 180 casos espontáneos de sospechas de reacciones adversas a fármacos del grupo terapéutico N05A (antipsicóticos). Los pacientes implicados tenían edades entre los 7 y los 95 años (mediana 47) y el 53% eran mujeres. Los 180 casos comunicaban 413

reacciones adversas. La hiperprolactinemia era la segunda reacción más notificada, con 9 casos, después del “Uso de un medicamento fuera de indicación”. La galactorrea y la amenorrea ocupaban el 9º y el 18º lugar, respectivamente.

Hiperprolactinemia por antipsicóticos

En cuanto a casos de sospechas de hiperprolactinemia o algunos de los trastornos asociados (“aumento de tamaño de la mama”, “ginecomastia”, “galactorrea”, “síndrome amenorrea-galactorrea” o “trastornos de la fertilidad”) hasta el 9 de noviembre de 2017 se habían notificado 364 casos. Las edades comprendían de los 8 a los 82 años (mediana 33) y el 83 % de las pacientes fueron mujeres.

Figura 1. Casos notificados en España



Principios activos con 3 o menos casos notificados: ziprasidona, clotiapina, aripiprazol, trifluoperazina, tiaprida, asenapina, pimozida, levomepromazina, litio, pipotiazina, perfenazina, clozapina, tioridazina, flufenazina

Las diferencias observadas entre los fármacos pueden deberse a diferencias en el consumo entre unos y otros, aunque coinciden los fármacos con más casos notificados (risperidona y paliperidona) con los que se menciona el trabajo de Montejo et. al como más hiperprolactinémicos. Del mismo modo, aripiprazol y clozapina tendrían muy pocos casos notificados (3 y 1, respectivamente). Sulpirida es el fármaco del grupo para el que, con diferencia, más casos hay notificados. Este antipsicótico está autorizado también para el tratamiento del vértigo, una explicación podría ser que se use más que el resto de fármacos antipsicóticos, aunque no se dispone de esta información.

Bibliografía

1. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ et al. Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. Rev Psiquiatr Salud Ment 2016 9(3):158-73.

3. Denosumab y disminución del INR. Caso notificado

Descripción del caso. Mujer de 82 años tratada con acenocumarol desde hace años con valores adecuados de INR (International Normalized Ratio). Tras iniciar tratamiento con denosumab el INR comienza a disminuir de forma que hay que aumentar progresivamente la dosis del anticoagulante hasta incluso doblarla e introducir una heparina de bajo peso molecular (HBPM) hasta conseguir unos valores de INR en rango.

Denosumab disminuye la resorción ósea. Está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y varones con riesgo elevado de fracturas, así como para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y riesgo elevado de fracturas.

En la ficha técnica de las dos especialidades comercializadas que contienen denosumab no figura que pueda producir trastornos de la coagulación ni posibles interacciones con acenocumarol, tampoco se ha encontrado nada publicado al respecto.

Casos notificados al SEFV-H

En la base de datos FEDRA hasta el 9 de noviembre de 2017 hay 642 notificaciones espontáneas en las que denosumab figura como medicamento sospechoso de haber producido alguna reacción adversa.

Se realizó una búsqueda de casos notificados de posibles interacciones entre denosumab y acenocumarol. Se encontraron 3 casos, incluido el descrito anteriormente, en los que pacientes en tratamiento con acenocumarol sufrían una alteración del INR al introducir denosumab. En los tres casos se consideró interacción entre ambos fármacos. En un caso, una mujer de edad desconocida, tras inicio con denosumab disminuye el INR y, pese a incrementar la dosis de anticoagulante no se consigue un control adecuado del INR, encontrándose éste en valores infraóptimos. El otro

caso se trata de una mujer de 81 años tratada con acenocumarol, que tras comenzar el tratamiento con denosumab notifica una alteración del INR sin concretar dichos valores. Se hizo también una búsqueda con denosumab y warfarina, pero no hay casos notificados, probablemente debido a su uso más marginal en nuestro país.

Por otro lado, se buscaron alteraciones de la coagulación y fenómenos procoagulantes en los que denosumab fuese fármaco sospechoso y se encontraron 17 casos. La edad de los pacientes oscilaba entre 64 y 83 años (mediana de 73 años) todos de sexo femenino.

La posible interacción entre denosumab y acenocumarol es desconocida, por lo que los casos notificados son de máximo interés. y apuntan a una posible disminución de la eficacia de acenocumarol, con el riesgo que esto conlleva. Cabe la posibilidad de que denosumab produzca alteraciones de la coagulación por sí mismo. Cabe destacar que denosumab tiene una semivida muy larga y, en osteoporosis, su administración es cada 6 meses, por lo que el efecto de una posible interacción se prolongaría durante todo este tiempo. Llamamos la atención sobre este posible problema, vigilancia de estos pacientes y notificación de las posibles reacciones adversas al centro de Farmacovigilancia.

4. Alertas de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS

Estas son algunas de las últimas notas emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Todas las notas se pueden consultar en www.aemps.es.

- Cladribina (Leustatin®, Litak®): leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Inzitan®: suspensión de comercialización
- Fingolimod (▼Gilenya): contraindicaciones en pacientes con patología cardíaca subyacente y recomendaciones de revisiones dermatológicas
- Brivudina (Nervinex): se recuerda que está contraindicada su administración junto con antineoplásicos, especialmente 5-fluoropirimidinas, debido a la interacción potencialmente mortal
- ▼ Monoferro® (hierro-isomaltósido): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad
- Metilprednisolona inyectable con lactosa de origen bovino como excipiente (Solu-Moderin® 40 mg): no administrar a pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca
- ▼ Upravi (selexipag): contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes de citocromo P450 2C8 (p.ej. gemfibrozilo)

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es obligatoria para todo profesional sanitario. Esta notificación permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es



Consejo de redacción: María Sáinz Gil y Luis Martín Arias.

Colaboran en este número: Sergio Izquierdo Muñoz, Laura Enríquez Olivar, Javier Varela González-Aller, Natalia Jimeno, Pilar García Ortega

Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León.

Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos.

Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid

Tfno: 983 26 30 21 – Fax: 983 25 49 24 – e-mail: farmacovigilancia@ife.uva.es

www.uva.es/cesme