
BOLETIN

DE LA TARJETA AMARILLA

Número cuarenta. Noviembre de 2018. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1. Casos notificados

- 1.1. Oseltamivir y bradiarritmia grave en un niño de dos años
- 1.2. Infarto de miocardio asociado a inmunoglobulina G

2. Notas informativas de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS

CASOS NOTIFICADOS

1.1 Oseltamivir y bradiarritmia grave en un niño de dos años

Descripción del caso

Niño de 2 años de edad, 12 kg y 94 cm de estatura, inicia tratamiento con Tamiflu® (oseltamivir) suspensión 6 mg/ml con pauta de 30 mg/12h por gripe. A las 7 horas y media de la primera administración el paciente sufre disfunción del nódulo sinusal, bradiarritmia y adormecimiento. El fármaco se retira tras la

aparición de los efectos adversos y el paciente inicia la recuperación.

Tamiflu está indicado tanto para el tratamiento de la gripe como para su prevención en niños y adultos. En su ficha técnica se recoge que durante los ensayos clínicos en adultos y adolescentes o en la vigilancia postcomercialización se notificaron arritmias cardíacas. Esta reacción adversa no se ha notificado en los ensayos realizados en niños. En la base de datos UpToDate® sí están recogidas las arritmias cardíacas como un efecto adverso raro pero importante en población pediátrica.

En la base de datos del SEFV-H - FEDRA - hasta el 20 de octubre de 2018 se recogen 78 notificaciones espontáneas en las que oseltamivir figura como medicamento sospechoso de haber producido alguna reacción adversa grave. La edad de los pacientes oscila entre: 12 horas y 92 años, con una mediana de 47,5 años. Entre los casos ocurridos en niños (0 a 18 años) hay 11 casos graves (media de edad: 7,8 años) en los que se notifican 16 reacciones: exoftalmos, neoplasia benigna de órbita, estatus epiléptico, alucinaciones visuales, encefalopatía, encefalocele, insuficiencia respiratoria, neurotoxicidad, enfermedad injerto contra huésped, resistencia a un fármaco, hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad, adormecimiento, disfunción del nódulo sinusal y bradiarritmia.

De los 78 casos con oseltamivir en FEDRA, solo se han notificado 2 casos de arritmias cardíacas, incluido el descrito en este artículo. El otro caso se produjo en un hombre de 60 años al que se administró oseltamivir para tratar la gripe y que al tercer día de tratamiento presentó *Torsades de Pointes*. Otro trastorno cardíaco de interés que se notificó en el cual oseltamivir fue considerado sospechoso fue un caso de infarto de miocardio.

Oseltamivir es un fármaco muy usado en el ámbito hospitalario, en especial en la época de gripe.

Las arritmias cardíacas son un efecto adverso que parece poco frecuente con oseltamivir pero que puede ser grave y comprometer la vida de los pacientes.

Conviene estar alerta ante la posibilidad de que ocurra en los pacientes tratados con este fármaco.

1.2 Infarto de miocardio asociado a inmunoglobulina G

Descripción del caso.

Mujer de 80 años de edad y 68 kg de peso. Estando ingresada en el servicio de neurología por causas desconocidas, se le prescribe Plangamma (inmunoglobulina G) 100 mg/ml, solución para perfusión, 0,4 mg/kg diarios durante 5 días para indicación desconocida. Se le debían administrar 27,5 g de inmunoglobulinas pero cuando solo se le habían administrado 10 g presentó un infarto agudo de miocardio. Se detuvo la perfusión de inmunoglobulina y pasó a recuperación en la unidad de coronarias, donde se le indicaron 6 sesiones de recambio plasmático. La paciente se recuperó.

Se ha notificado en estudios observacionales la ocurrencia de eventos adversos tromboembólicos (infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral y tromboembolismo venoso profundo) con la administración de inmunoglobulina humana intravenosa. En 2003 la Agencia de alimentos y medicamentos (FDA) de los Estados Unidos obligaba a los laboratorios fabricantes a incluir una advertencia en el envase de estos productos sobre la posibilidad de aparición de eventos tromboembólicos (1). En 2013 se elevó la advertencia, obligando a los laboratorios a hacerla más visible incluyéndola, además, en el cartonaje de los medicamentos (2). Un metaanálisis publicado en 2016 trataba de conocer si el riesgo de eventos tromboembólicos era mayor en pacientes adultos tratados con inmunoglobulina intravenosa que con placebo (3). El metaanálisis incluyó 31 ensayos clínicos aleatorizados realizados entre 1995 y 2015 con un total de 4.129 pacientes (2.318 tratados con IgG IV y 1.811 controles). En este metaanálisis solo se encontró 1 un caso de infarto de miocardio. No se observó un aumento significativo del riesgo de acontecimientos tromboembólicos con el tratamiento con IgG [OR (IC95%) =1,10 (0,44-2,88)].

Datos del SEFV-H

En la base de datos del SEFV-H, FEDRA, se han encontrado 5 casos de infarto agudo de miocardio asociados a la administración de Inmunoglobulina Humana Normal intravenosa desde la primera fecha de autorización del medicamento en forma de

solución para perfusión hasta la actualidad (01 de julio de 1995 a 20 de octubre de 2018).

Tabla 1. Características de los casos de infarto agudo de miocardio asociados a la administración de Inmoglobulina humana normal intravenosa notificados al SEFV-H (julio de 1995 a octubre de 2018).

Año notificación	Sexo ^a / edad (años)	Latencia	Factores de riesgo	Desenlace
2010	H / 53	inmediata	Púrpura trombocitopénica inmune	recuperado
2011	M / 78	inmediata	desconocido	recuperado
2015	H / 34	47 días	Púrpura trombocitopénica inmune	recuperado
2017	H / 76	9 días	Síndrome de Guillain Barré	mortal
2018	M / 80	inmediata	desconocido	recuperado

^a H: hombre, M: mujer

2. Notas informativas de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS

Estas son los resúmenes de 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.

- **Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica:** nuevas restricciones de uso. Se recomienda: no utilizar quinolonas o fluoroquinolonas en infecciones leves o autolimitadas, interrumpir el tratamiento si aparecen síntomas relacionados con reacciones adversas musculoesqueléticas o del sistema nervioso, y 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 estos antibióticos.
- **Hidroclorotiazida:** el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. 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.

- **Soluciones de hidroxietil-almidón: conclusiones de la revisión realizada.** Se ha decidido mantener estos productos comercializados en la Unión Europea bajo un sistema de acceso controlado y la obligación de seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas establecidas en sus fichas técnicas.
- **Esmya (acetato de ulipristal): restricciones de uso y nuevas medidas adoptadas para minimizar el riesgo de daño hepático.** La administración de Esmya está contraindicada en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes y se debe monitorizar la función hepática de todos los pacientes.
- **Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo.** Se recomiendan nuevas restricciones de uso y la introducción de un plan de prevención de embarazos para mujeres con capacidad de gestación.
- **Dolutegravir (▼Tivicay®, ▼Triumeq®) y riesgo de defectos del tubo neural.** Como medida de precaución, se recomienda evitar el embarazo en mujeres en tratamiento
- **Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos.** Se recomienda seguir estrictamente las condiciones de uso que recogen las fichas y extremar las precauciones para evitar la exposición a los mismos durante el embarazo. Para los retinoides *tópicos se ha concluido que no tienen asociados estos riesgos*, no obstante, se recomienda no utilizarlos durante el embarazo, ni en mujeres que estén planificando un embarazo.

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



BOLETIN

Consejo de redacción: María Sáinz Gil, Rosario Sanz Fadrique y Luis Martín Arias.
 Colaboran en este número: Juan A. Molina Guarneros, Eva Queipo García
 Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León.
 Centro de Estudios para 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.cyl.cesme@uva.es
www.uva.es/cesme