

Volumen 11 • nº2  
Julio 2006

# Boletín del Centro Autonómico de Farmaco- vigilancia de La Rioja

El Boletín del Centro Autonómico de Farmacovigilancia de La Rioja es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de La Rioja con el fin de informarles sobre las actividades del Centro, los resultados del Programa de Notificación Espontánea de reacciones adversas a medicamentos y productos sanitarios y sobre las comunicaciones de riesgos de medicamentos, emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CERISME  
Bretón de los Herreros, 33  
26071 Logroño • La Rioja  
Telf.: 34 941 291 752 • Fax: 34 941 291 861  
e-mail: cerisme@riojasalud.es

Gobierno de La Rioja  
www.larioja.org



FRANQUEO CONCERTADO N°26/80

## Índice

- 1 ■ **Amoxicilina-Ácido Clavulánico** y riesgo de **hepatotoxicidad**. Nota informativa 2006/01 de la AEMPS (15/03/06)
- 2 ■ Riesgo de **alteraciones renales** asociadas al uso de **tenofovir**. Nota informativa 2006/02 de la AEMPS (23/03/06)
- 3 ■ **Fluoxetina** en el tratamiento de la **depresión mayor: ampliación** de la indicación **para niños y adolescentes**. Nota informativa 2006/04 de la AEMPS (7/06/06)

## 1 Amoxicilina-Ácido Clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. Nota informativa 2006/01 de la AEMPS (15/03/06)

A la luz de varios estudios recientemente publicados<sup>1,2</sup>, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha evaluado el riesgo de toxicidad hepática asociado al uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (amoxiclavulánico) en España y ha recomendado a la AEMPS informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones de su evaluación, las cuales fueron las siguientes:

1. El riesgo de hepatotoxicidad aguda de amoxiclavulánico es conocido desde hace años y se encuentra recogido en la ficha técnica de todos los productos comercializados en España. El patrón funcional de hepatotoxicidad puede ser variable, aunque hasta ahora se han descrito fundamentalmente lesiones colestásicas y mixtas que parecen relacionarse con una edad más avanzada. El mecanismo fisiopatológico de producción de la toxicidad es desconocido, si bien una proporción relevante de pacientes presenta signos concomitantes de hipersensibilidad.

2. La lesión hepática aguda puede ocurrir durante el tratamiento y hasta varias semanas después de finalizado el mismo. No se ha demostrado que la monitorización de la función hepática pueda servir para prevenir o detectar precozmente la lesión hepática.

3. La incidencia estimada de hepatotoxicidad en los adultos es de 1 caso por cada 10.000 cursos de tratamiento<sup>1</sup>. La frecuencia podría ser inferior en población pediátrica (<16 años), aunque se carece de información apropiada en este segmento de edad. Aunque se han apuntado algunos factores de riesgo (edad superior a 60 años y la duración de tratamiento), en principio todos los pacientes que tomen el medicamento son susceptibles de presentar hepatotoxicidad.

4. En el año 2004, se ha estimado que a cargo del Sistema Nacional de Salud se han dispensado más de 5,6 millones de cursos de tratamiento de amoxiclavulánico en adultos y 1,6 millones en niños, representando el 51% del consumo extrahospitalario de todos los beta-lactámicos y el 34% de todos los antibióticos.

5. De acuerdo con los datos del Registro realizado en España por el Grupo Español para el Estudio de la Enfermedad Hepática inducida por Medicamentos, la hepatotoxicidad aguda inducida por amoxicilina-ácido clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta<sup>2</sup>. Esto se debe al elevado uso que se realiza de este medicamento, que convierte una reacción adversa de baja frecuencia en un problema de salud pública.

6. La asociación amoxicilina-a. clavulánico solo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas. Según los expertos consultados, el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado. En este sentido debe de recordarse que:

- La resistencia adquirida del neumococo (*S. pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.
- Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales y en general no requieren tratamiento antibiótico. Las infecciones causadas por *S. pyogenes* son susceptibles de tratamiento con penicilina V o con amoxicilina. Dado que el *S. pyogenes* no es productor de beta-lactamasas, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia a los antibióticos antes citados y se desaconseja su uso.
- Para conocer el tratamiento empírico adecuado a cada infección según la localización y el patrón epidemiológico en España se recomienda consultar

las guías clínicas de las sociedades científicas<sup>3-5</sup>. A modo de orientación, se incluye como anexo a esta nota un resumen de las recomendaciones de tratamiento de las infecciones más frecuentes en la comunidad, extractado de los protocolos clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)<sup>3</sup>, Asociación Española de Pediatría<sup>4</sup>, Academia Americana de Pediatría<sup>5</sup> y expertos consultados. También se recomienda seguir el documento sobre utilización de antibióticos en atención primaria recientemente publicado por varias sociedades científicas<sup>9</sup>.



El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, quiere destacar que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico es un medicamento muy eficaz para las infecciones causadas por bacterias habitualmente sensibles a amoxicilina que pueden adquirir resistencia a la misma a través de la producción de beta lactamasas. Por tanto, el uso de amoxicilina-ácido clavulánico debería reservarse para este fin. **Cuando se utiliza bajo prescripción médica en las indicaciones apropiadas, la relación beneficio-riesgo de amoxicilina-ácido clavulánico es muy favorable.**



Anexo a la Nota Informativa 2006/01  
Tratamiento empírico en las infecciones más frecuentes en Atención Primaria  
(extractado de los protocolos de de Sociedades Científicas<sup>3-5</sup> y expertos consultados)

| Infecciones del tracto respiratorio superior |   |   |
|--|---|---|
| Infección                                    | Bacterias (% prevalencia)   | Antibiótico recomendado y pauta   |
| Faringo-amigdalitis                          | <i>S. pyogenes</i> (15-20)(el 80% de los episodios son de etiología vírica) | <b>Niños menores de 12 años:</b> Penicilina V* 250 mg cada 12 horas x 10 días (estómago vacío). Alternativa: Amoxicilina* 50 mg/Kg/día en 2 tomas/día x 10 días<br><b>Adultos y niños mayores de 12 años:</b> Penicilina V* 500 mg cada 12 horas x 10 días (estómago vacío); Amoxicilina* 750 mg en 1 toma/día x 10 días (válido para cualquier edad)   |
| Otitis media aguda                           | <i>S. pneumoniae</i> (35),<br><i>H. influenzae</i> (25)                     | <b>Niños menores de 2 años:</b> Amoxicilina* 80-90 ó 40-50 mg/kg/día en 3 tomas/día x 10 días según existan o no factores de riesgo<br><b>Niños mayores de 2 años:</b> diferir tratamiento antibiótico 48-72 horas. Si éste se inicia: Amoxicilina* 40-50 mg/kg/día en 3 tomas/día x 5-7 días<br><b>Si fracaso en 3 días:</b> Amoxi-clavulánico 80-90 mg/kg/día en 3 tomas/día x 10 días.                 |
| Sinusitis aguda                              | <i>S. pneumoniae</i> (30-40)<br><i>H. influenzae</i> (20)                   | <b>Niños:</b> Amoxicilina* 40-50 o 80-90 mg/kg/día en 3 tomas/día x 7 - 10 días, según el riesgo de baja susceptibilidad del neumococo.<br><b>Adultos:</b> Amoxicilina* 875-1000 mg cada 8 horas x 10 días<br><b>Si fracaso en 3 días:</b><br><b>Niños:</b> Amoxi-clavulánico* 80-90 mg//kg/día en 3 tomas/día x 10 días<br><b>Adultos:</b> Amoxiclavulánico* 875-1000 mg/125 mg en 3 tomas/día x 10 días |

\* Macrólidos en pacientes alérgicos a penicilinas

### Infecciones del tracto respiratorio inferior

| Infección                          | Bacterias (% prevalencia)   | Antibiótico recomendado y pauta   |
|------------------------------------|---|---|
| Reagudización bronquitis cónica    | <i>H. influenzae</i> (50)<br><i>S. pneumoniae</i> (15-25)   | Amoxi-clavulánico* 875-1000 mg/125 x 3 tomas x 10 días  |
| Neumonía Adquirida en la Comunidad | <i>S. pneumoniae</i> (20-65)<br><i>H. influenzae</i> (3-10)<br><i>Legionella</i> (2-10)<br><i>Mycoplasma</i> (2-18) Virus | <b>Si no requiere hospitalización§:</b><br><b>Neumonía típica:</b><br><b>Niños:</b> Amoxicilina* 80-90 mg/kg/día en 3 tomas x 10 días.<br>Alternativa: Amoxi-clavulánico* 80-90 mg/kg/ día x 8 horas x 10 días.<br><b>Adultos:</b> Amoxicilina* 1000 mg cada 8 horas x 10 días<br>Si bronquitis crónica: Amoxi-clavulánico* 875-1000 mg/125 mg cada 8 horas x 10 días<br><b>Neumonía atípica:</b><br><b>Niños:</b> Macrólidos: eritromicina, claritromicina, azitromicina a dosis habituales.<br><b>Adultos:</b> Claritromicina 250 mg cada 12 horas x 14 días<br><b>Etiología indeterminada (adultos):</b> Claritromicina 250 mg cada 12 horas x 14 días, o bien Levofloxacin 500 mg cada 24 horas x 14 días |

\* Macrólidos o quinolonas en pacientes alérgicos a penicilinas

§ Criterios de hospitalización: Edad avanzada (>70 años), enfermedad basal grave, insuficiencia respiratoria, neumonía extensa, alteración de la conciencia, inestabilidad hemodinámica, derrame pleural, absceso, falta de respuesta a las 48 h, alta probabilidad de incumplimiento

### Infecciones del tracto urinario bajo

| Infección   | Bacterias (% prevalencia)  | Antibióticos recomendados y pauta en adultos (niños: consultar guías)  |
|---|--|--|
| Bacteriuria asintomática                            | Cultivo y antibiograma   | Según antibiograma (recomendable 7 días) Solo en pacientes de riesgo y embarazadas   |
| Cistitis (no complicada de origen estahospitalario) | <i>E. coli</i> (90)<br>(aconsejable urocultivo y antibiograma, excepto en mujeres, a menos que haya recurrencia) | Cualquiera de las pautas siguientes:<br>Fosfomicina trometamol monodosis de 3 gr.<br>Ciprofloxacino 250 mg cada 12 horas x 3 días<br>Ofloxacino 200 mg cada 12 horas x 3 días<br>Cefadroxilo 500 mg cada 12 horas x 3-5 días |

## “bibliografía”

1. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 71-80
2. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-521
3. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Protocolos Clínicos. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm>.
4. Asociación Española de Pediatría. Protocolos: infectología. Disponible en: <http://aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>
5. American academy of Pediatrics. Clinical Practice guidelines (sinusitis, otitis). Disponible en: <http://aappolicy.aappublications.org>.
6. Report of the Committe on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Red Book. 2005
7. Scottish Intercollegiate guidelines network. Dosis and managemente of childhood otitis media in primary care. 2003. Disponible en: [www.sign.ac.uk/pdf/sign66.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign66.pdf).
8. Martín Muñoz P, Ruiz-Canela Cáceres J. Manejo de la otitis media aguda en la infancia. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Agencia de Evaluación de Tecnologías sanitarias de Andalucía. 2001
9. Documento de consenso sobre utilización de antibióticos en atención primaria AEPap, REAP, SEFaC, SEFCy semFYC. Disponible en: [www.reap.es](http://www.reap.es).

## 2 Riesgo de alteraciones renales asociadas al uso de tenofovir.

Nota informativa 2006/02 de la AEMPS (23/03/06)

Tenofovir es un análogo de nucleósido indicado en el tratamiento de la infección por el virus VIH-1 en adultos. Se encuentra comercializado como monofármaco (Viread®) y en asociación con otro análogo de nucleósido, la emtricitabina (Truvada®).

Asociadas al tratamiento con tenofovir pueden presentarse alteraciones renales (insuficiencia renal incluyendo casos agudos, tubulopatías incluyendo síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica). Estas potenciales reacciones adversas se describen en la ficha técnica de Viread® y de Truvada®, en las cuales también se incluyen recomendaciones concretas sobre la vigilancia de la función renal de pacientes tratados con tenofovir y pautas de administración en pacientes con insuficiencia renal con objeto de reducir en lo posible la aparición o agravamiento de alteraciones renales.

No obstante, a pesar de esta información y de la distribuida con anterioridad por la Compañía titular de la autorización de comercialización (Gilead Sciences), se han notificado casos de alteraciones renales en pacientes en los que no se habían puesto en práctica las referidas recomendaciones de la ficha técnica. Actualmente se está evaluando en Europa toda la información disponible al respecto.

En consecuencia, con objeto de reducir en lo posible la aparición o agravamiento de alteraciones de la función renal, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario recordar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos respecto al tratamiento con tenofovir, recogidos en las fichas técnicas de Viread® y Truvada®:

- Se recomienda la monitorización de la función renal (mediante medición del aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del tratamiento con tenofovir, cada cuatro semanas durante el primer año, y

después cada tres meses en todos los pacientes. En pacientes con riesgo o historia de disfunción renal, y en pacientes con insuficiencia renal, se debería considerar monitorizar la función renal con mayor frecuencia (ver sección 4.4. de las fichas técnicas).

- Si se observase un valor del fosfato sérico < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min (ver sección 4.2 de la FT), la evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa y potasio en sangre y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal) y ajustarse el intervalo de dosis (ver sección 4.4. de las fichas técnicas).

Además, debería considerarse la interrupción del tratamiento con tenofovir en pacientes con una disminución del aclaramiento de creatinina a < 50 ml/min o disminución del fosfato sérico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l):

- Es necesario un ajuste del intervalo de dosis en los pacientes con insuficiencia renal previa que reciben tenofovir, o en pacientes que por cualquier razón desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento (ver sección 4.2. de las fichas técnicas).
- Debe evitarse el uso de tenofovir de forma concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos. Si el uso concomitante de tenofovir y fármacos nefrotóxicos es inevitable, ha de controlarse semanalmente la función renal (sección 4.4 y 4.5 de las fichas técnicas).

Se puede consultar esta información de forma más detallada de las fichas técnicas de Viread® y Truvada®, las cuales se encuentran disponibles junto con esta nota informativa en la página web de la AEMPS (<http://www.agemed.es/farmacovigilancia/alertas>).



**Se recuerda la importancia de seguir las recomendaciones sobre la vigilancia de la función renal recogidas en las fichas técnicas de Viread® y Truvada®, con el fin de reducir en lo posible la aparición o agravamiento de la función renal.**



### 3 Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes. Nota informativa 2006/04 de la AEMPS (7/06/06)

Como continuación de la nota informativa 2005/09 de abril de 2005 y de las emitidas en el año 2004 (2004/06 y 2004/14), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa que ha finalizado la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA acerca del balance beneficio-riesgo del uso de fluoxetina para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes.

El CHMP ha emitido un dictamen favorable para ampliar la indicación de fluoxetina a niños de 8 años de edad o más y adolescentes con depresión moderada a severa que no responden a psicoterapia (Ver nota pública de la EMEA).

El CHMP ha concluido que el balance beneficio/riesgo de fluoxetina en esta indicación es favorable, aunque el laboratorio titular de la autorización de comercialización deberá realizar estudios adicionales para garantizar que la seguridad de fluoxetina en este grupo de población se mantiene aceptable.

La evaluación para esta indicación se ha basado fundamentalmente en los resultados de tres ensayos clínicos controlados frente a placebo de 9 a 12 semanas de duración, en los que se incluyeron 750 niños y adolescentes. También se ha revisado la información procedente de estudios clínicos y experimentales en relación con el efecto de fluoxetina sobre el crecimiento, desarrollo sexual y comportamiento suicida (ideación suicida e intento de suicidio). Las conclusiones del CHMP han sido las siguientes:

- Fluoxetina muestra un efecto positivo en los estudios en depresión mayor en niños y adolescentes.
- Fluoxetina únicamente debe utilizarse, conjuntamente con psicoterapia, en pacientes que no responden a psicoterapia sola después de 4-6 sesiones.
- La dosis inicial es de 10 mg/día, pudiéndose incrementar a 20 mg/día después de una a dos semanas de tratamiento.

- Si no se obtiene beneficio clínico al cabo de 9 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento.
- Se deben investigar con mayor profundidad los efectos de fluoxetina sobre el desarrollo sexual, el comportamiento emocional y la toxicidad testicular. El laboratorio titular de la autorización de comercialización (Lilly) deberá poner en marcha estudios que permitan obtener datos de seguridad de los niños en tratamiento, en particular referentes al desarrollo sexual.
- Los profesionales sanitarios y los familiares que atienden a los niños y adolescentes en tratamiento con fluoxetina deben vigilar cuidadosamente el comportamiento suicida, particularmente durante el inicio del tratamiento.

En consecuencia, pendiente de su autorización formal por la Comisión Europea, la extensión para niños y adolescentes de la indicación de fluoxetina en depresión mayor es la siguiente:

“

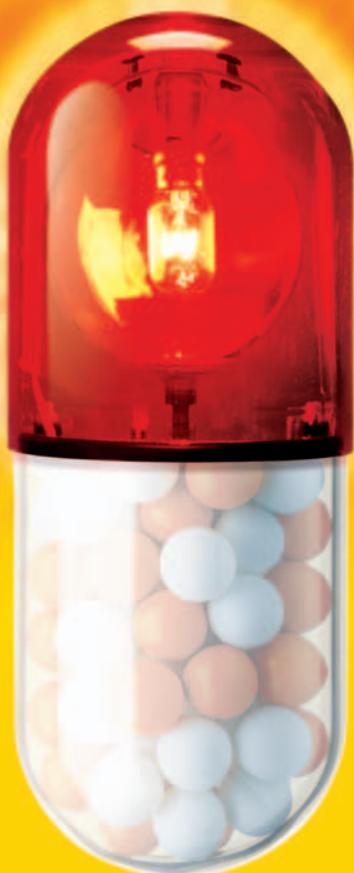
**Niños y adolescentes de 8 años de edad o más: Episodio depresivo mayor de moderado a severo, si la depresión no responde a terapia psicológica después de 4-6 sesiones. La medicación antidepressiva se debería ofrecer a un niño o un adulto joven con depresión moderada a severa únicamente en combinación con terapia psicológica.**

”

La AEMPS procederá a actualizar la ficha técnica y el prospecto de las especialidades farmacéuticas con fluoxetina una vez autorizada por la Comisión Europea.

Se recuerda a los profesionales sanitarios:

**La importancia de consultar la ficha técnica autorizada antes de prescribir un medicamento y de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.**



Reacciones adversas a medicamentos que deben ser notificadas al centro de farmacovigilancia.

Todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que tengan conocimiento durante su práctica clínica habitual y en especial:

- Reacciones adversas ocasionadas por medicamentos comercializados en los tres últimos años.
- 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 una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento.
- Reacciones adversas inesperadas cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica.

## Sistema Español de Farmacovigilancia

Las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos se dirigirán a:

### Consejería de Salud

Centro Autonómico de Farmacovigilancia de La Rioja  
C/ Bretón de los Herreros, 33 – planta 1ª - D.P. 26071 Logroño  
e-mail: [farmacovigilancia@larioja.org](mailto:farmacovigilancia@larioja.org)  
Tfnos: 941 29 18 56 - Fax: 941 29 18 61