

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## CODEÍNA COMO ANTITUSÍGENO EN PEDIATRÍA: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO

**La codeína como antitusígeno en pediatría ha sido revisada por el comité PRAC de la EMA. Tras la revisión del balance beneficio-riesgo de la codeína en el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales respiratorios en población pediátrica, se ha recomendado no utilizar codeína en pacientes menores de 12 años que sean metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6, ni en mujeres durante la lactancia y no se recomienda el uso de codeína en pacientes de 12 a 18 años de edad que presenten compromiso de la función respiratoria.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> del resultado de la evaluación de la relación beneficio-riesgo de la codeína como antitusígeno en pacientes pediátricos.

La **codeína** es un opioide que se encuentra autorizado para el tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada y de la tos improductiva. En el año 2013, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) llevó a cabo una revisión acerca de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contenían codeína y se encontraban indicados para el **tratamiento del dolor** en la población pediátrica.

La revisión como analgésico se inició tras haberse conocido varios casos graves, algunos de ellos mortales, de niños que habían sufrido intoxicación por morfina tras haber recibido codeína como analgésico (puede consultarse esta información al completo en la NI MUH (FV), 17/2013<sup>2</sup>). Estos casos tuvieron lugar debido a que el efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina a través de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Existe polimorfismo, por el que hay algunas personas que son genéticamente metabolizadores ultrarrápidos, lo que implica que transforman la codeína en morfina más rápidamente y que, por tanto, tienen más posibilidades de presentar intoxicación por morfina. El porcentaje de metabolizadores ultrarrápidos es variable y depende del origen étnico.

Una vez finalizada dicha revisión, el PRAC inició una nueva evaluación considerando que los riesgos detectados podrían ser extrapolables a la utilización de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en población pediátrica.

Una vez finalizada esta nueva evaluación, las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Existe escasa evidencia científica que avale el uso de codeína para el tratamiento de la tos asociada a

procesos catarrales en niños, siendo estos procesos, en la mayoría de los casos, de carácter auto-limitado.

- Aunque la intoxicación por morfina puede producirse a cualquier edad, los niños menores de 12 años presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, pudiendo resultar tales reacciones especialmente graves en aquellos que son metabolizadores ultrarrápidos. Este riesgo también es aplicable a aquellos pacientes que independientemente de la edad presenten compromiso de la función respiratoria por patologías subyacentes.
- El abordaje terapéutico de la tos crónica en niños deberá ser preferentemente etiológico.
- Son de aplicación las recomendaciones anteriores de la evaluación de codeína como analgésico, tanto para los pacientes metabolizadores ultrarrápidos como para las mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

### ■ RECOMENDACIONES

En base a las conclusiones a las que ha llegado la evaluación del PRAC, y en espera de la decisión final europea, **la AEMPS establece las siguientes recomendaciones acerca del uso de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en población pediátrica:**

- **No utilizar codeína en:**
  - *menores de 12 años de edad.*
  - *aquellos pacientes que se sabe son metabolizadores ultrarrápidos, debido a que presentan un alto riesgo de sufrir una intoxicación por morfina.*
  - *mujeres durante la lactancia, debido al riesgo que presentaría el niño de sufrir reacciones adversas graves en caso de que la madre fuese metabolizadora ultrarrápida.*
- **No es aconsejable el uso de codeína en pacientes de 12 a 18 años de edad que presenten compromiso de la función respiratoria debida, por ejemplo, a trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares, trauma múltiple o pacientes que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.**

En cuanto al uso de codeína en población pediátrica en España, la información procedente de la Base de datos de Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP)<sup>3</sup> de la AEMPS indica que el uso de codeína en niños de entre 2 y 11 años es mayoritariamente como antitusígeno siendo prácticamente inexistente en menores de 2 años.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Codeína: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría. Nota informativa MUH (FV), nº 3/2015, 13 de marzo de 2015. Disponible en la página web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_03-codeina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_03-codeina.htm) (consultado 7 mayo 2015).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría. Nota informativa MUH (FV), nº 17/2013, 17 de junio de 2013. Disponible en la página web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_17-2013-codeina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.htm) (consultado 7 mayo 2015).
3. BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. Web: <http://bifap.aemps.es>

## RECOMENDACIONES DE USO EN BASE AL RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO O DEXIBUPROFENO

**El ibuprofeno (y su derivado, dexibuprofeno) ha sido revisado por el comité PRAC de la EMA. Tras la revisión europea que se ha realizado acerca del riesgo cardiovascular de ibuprofeno y dexibuprofeno, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios no administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association, NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamientos a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.**

Recientemente la AEMPS ha informado<sup>1</sup> a los profesionales sanitarios sobre el resultado de la evaluación global de la relación beneficio-riesgo (proceso europeo conocido como "arbitraje" o "referral") del riesgo cardiovascular de dosis altas de **ibuprofeno** y **dexibuprofeno**, que ha realizado el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC).

El **ibuprofeno**<sup>(\*)</sup> es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) autorizado para el tratamiento de procesos dolorosos de intensidad leve y moderada, tratamiento de

la fiebre y el tratamiento sintomático de procesos reumáticos e inflamatorios. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición no selectiva de la ciclo-oxigenasa (COX), reduciendo la síntesis de prostaglandinas. El **dexibuprofeno**<sup>(\*)</sup> es el enantiómero dextrógiro (S+) farmacológicamente activo del ibuprofeno (racémico), y sus usos son equiparables, aunque ambos no son equipotentes.

El PRAC ha finalizado la revisión acerca del riesgo cardiovascular asociado a la administración por vía sistémica de ibuprofeno. Esta revisión es continuación de las realizadas anteriormente que concluyeron que el uso de los AINE en general se asocia a un pequeño incremento del riesgo cardiovascular (ver Nota Informativa<sup>2</sup> de la AEMPS MUH (FV), 15/2012) todo ello como consecuencia de la retirada del rofecoxib por los riesgos cardiovasculares en el año 2004.

Adicionalmente, el PRAC ha evaluado la potencial interacción entre ibuprofeno/dexibuprofeno y ácido acetilsalicílico (AAS) cuando este último se administra a dosis bajas en prevención cardiovascular. Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Los datos procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis confirman que la administración de dosis altas de ibuprofeno (iguales o mayores a 2.400 mg/día) se asocian con un mayor riesgo de trombosis arterial, siendo este riesgo equiparable al de los inhibidores de la COX-2 a dosis estándar.
- La información disponible sugiere que dosis de ibuprofeno de hasta 1.200 mg/día, que son las generalmente utilizadas en su uso como analgésico/antiinflamatorio ocasional o antitérmico, no se asocian a un incremento de riesgo cardiovascular.
- Respecto a la potencial interacción con el AAS, los estudios farmacodinámicos indican que **ibuprofeno** disminuye el efecto antiplaquetario del AAS. Aunque los datos epidemiológicos disponibles hasta la fecha no sugieren que tal interacción resulte clínicamente significativa, no puede excluirse la posibilidad de que el efecto cardioprotector del AAS se reduzca con la administración regular y continua de ibuprofeno.
- Todas las conclusiones anteriores son igualmente aplicables a **dexibuprofeno**, teniendo en cuenta que no son equipotentes y 2.400 mg de ibuprofeno equivalen a 1.200 mg de dexibuprofeno, justo la mitad (así, 2,4 gramos de dexibuprofeno equivalen a 4,8 gramos de ibuprofeno).

Respecto al uso actual en España de dosis altas de **ibuprofeno** o **dexibuprofeno**, los datos de prescripción disponibles en la base de datos BIFAP<sup>3</sup>, indican que menos del 2% de los pacientes a los que se prescribe con receta médica **ibuprofeno** reciben dosis de 2.400 mg/día, mientras que para dexibuprofeno, que se utiliza mucho menos que ibuprofeno, la proporción de pacientes a los que se prescribe una dosis alta (1.200 mg/día) es mayor.

<sup>(\*)</sup> **Ibuprofeno** está comercializado en España bajo diversos nombres comerciales y como medicamento genérico. El **dexibuprofeno** está comercializado como **Atriscal**<sup>®</sup>, **Seractil**<sup>®</sup>. Para más información sobre los productos autorizados que contienen **ibuprofeno** y **dexibuprofeno** se puede consultar el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/cima/profSanitarios.do?metodo=detalleForm>)).

## ■ RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

De acuerdo a las conclusiones anteriormente expuestas, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios, tanto a **médicos** prescriptores, como a **farmacéuticos** dispensadores, incluso de medicamentos sin receta médica con ibuprofeno, lo siguiente:

- En pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de la *New York Heart Association-NYHA*), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular se evitará la administración de:
  - ibuprofeno a dosis altas (2.400 mg diarios o superiores).
  - dexibuprofeno a dosis altas (1.200 mg diarios o superiores).
- Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, principalmente si se requieren dosis altas, se deberán considerar los factores de riesgo cardiovascular del paciente.
- Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. En el caso de utilizar dexibuprofeno, se recuerda que la dosis equivale a la mitad de la dosis de ibuprofeno.

## ■ RECOMENDACIONES A LOS CIUDADANOS

En relación con estas conclusiones, la AEMPS indica a los pacientes usuarios de **ibuprofeno** y **dexibuprofeno** lo siguiente:

- No existe riesgo de infarto o trombosis arterial con el uso ocasional de ibuprofeno o si se toman al día 1.200 mg o menos.
- Como con cualquier anti-inflamatorio, utilice la dosis más baja que le permita controlar los síntomas durante el menor tiempo posible y siga las instrucciones del prospecto.
- Se aconseja a aquellos pacientes que estén tomando por prescripción médica dosis de 2.400 mg al día o superior de ibuprofeno, y tengan o hayan tenido problemas de corazón graves o trombosis cerebral, que consulten con su médico si deben continuar con el tratamiento en la siguiente visita programada.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. Nota informativa MUH (FV), nº 4/2015, 13 de abril de 2015. Disponible en la página web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.htm) (consultado 7 mayo 2015).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: con-

clusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. Nota informativa MUH (FV), nº 15/2012, 22 de octubre de 2012. Disponible en la página web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_FV\\_15-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_15-2012.pdf) (consultado 7 mayo 2015).

3. BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. Web: <http://bifap.aemps.es>

## NITROFURANTOINA SE CONTRAINDICA EN PACIENTES CON FILTRACIÓN GLOMERULAR REDUCIDA EN EL REINO UNIDO

**La agencia reguladora británica, MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) ha publicado recientemente la contraindicación del uso de nitrofurantoína en la mayoría de los pacientes con una tasa de filtración glomerular menor de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La nitrofurantoína (Furantoína<sup>®</sup>) es un antibiótico oral para el tratamiento de infecciones urinarias, cuya eficacia depende de su secreción renal en el tracto urinario.**

Recientemente la MHRA (agencia británica reguladora de medicamentos) ha informado<sup>1</sup> sobre una nueva contraindicación de la nitrofurantoína en la mayoría de pacientes con una tasa estimada de filtración glomerular (eGFR, del inglés *estimated glomerular filtration rate*) menor de 45ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Nitrofurantoína** es un antibiótico oral para el tratamiento y prevención de las infecciones del tracto urinario. La eficacia antibacteriana en esta infección depende de la secreción renal de nitrofurantoína en el tracto urinario. En los pacientes con insuficiencia renal, se reduce la secreción renal de nitrofurantoína. Esto puede reducir la eficacia antibacteriana, aumentar el riesgo de efectos secundarios (por ejemplo, náuseas, vómitos, pérdida de apetito), y puede resultar en fracasos del tratamiento.

La **nitrofurantoína** estaba contraindicada previamente en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min. La MHRA ha revisado la evidencia de esta contraindicación en el contexto de la creciente resistencia a los antibióticos de los patógenos del tracto urinario inferior a la terapia estándar (trimetoprima y amoxicilina). También han considerado el riesgo de colitis por *Clostridium difficile* asociado con el uso generalizado de las alternativas antibióticos de amplio espectro (como cefalosporinas y fluoroquinolonas). Finalmente han llegado a la conclusión de que la contraindicación existente ya no es compatible y que la evidencia disponible<sup>2,3</sup> justifica revisar la contraindicación frente al uso en pacientes con un eGFR inferior a 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Debemos recordar que no se recomienda el tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática, excepto durante el embarazo y otras circunstancias especiales.

## ■ RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

En conclusión, la MHRA británica ha informado de nuevas restricciones para **nitrofurantoína (Furantoína®)**:

- El uso de **nitrofurantoína** está contraindicado en pacientes con una tasa estimada de filtración glomerular (eGFR) de menos de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.
- La nitrofurantoína no debe utilizarse para tratar el síndrome de sepsis secundaria a la infección del tracto urinario o sospecha de infecciones del tracto urinario superior.
- Se pueden utilizar con precaución cursos cortos (de 3 a 7 días) en ciertos pacientes con una eGFR de 30-44 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Sólo se debe prescribir a estos pacientes para tratar infecciones del tracto urinario inferior con patógenos con resistencia probada o sospechada a múltiples fármacos, cuando se considere que los beneficios de nitrofurantoína superan a los riesgos de efectos secundarios.

- Se debe considerar la posibilidad de comprobar la función renal cuando se elija un tratamiento con **nitrofurantoína**, especialmente en los ancianos.
- Hacer un seguimiento estricto para detectar posibles signos de efectos adversos a nivel **pulmonar, hepático, neurológico, hematológico, y gastrointestinal** durante el tratamiento, según lo aconsejado en el resumen de características del producto o ficha técnica.
- Consulte las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibióticos cuando se prescriba nitrofurantoína.

## Referencias

1. **Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)**. Nitrofurantoin now contraindicated in most patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. *Drug Safety Update*, September 2014; 8 (2): A3. Disponible en la página web de la MHRA: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nitrofurantoin-now-contraindicated-in-most-patients-with-an-estimated-glomerular-filtration-rate-eGFR-of-less-than-45-ml-min-1-73m2> (consultado 6 mayo 2015).
2. **Geerts AF, et al.** *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (9): 1701-7.
3. **Oplinger M, et al.** *Ann Pharmacother* 2013; 47 (1): 106-11.

## 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) 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 (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.

### ¿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 médicamente importantes y las transmisiones 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, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del “Triángulo negro”: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- 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**.

**NUEVO MÉTODO:** 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 online 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.