

## ► En este número:

**P 5/I:** Disminución del tiempo de efectividad asociada al cambio de pauta posológica de Enbrel® 25 mg sc 2v/s a Enbrel® 50 mg sc 1v/s  
**P 7/III:** Interacciones fármacos-radiofármacos y alteraciones en la calidad de la imagen de pruebas de medicina nuclear.

**Notificar al Sistema de Farmacovigilancia: Utilidad en situaciones especiales**

La principal utilidad del programa de farmacovigilancia es la detección de reacciones adversas a medicamentos (RAM) inesperadas o bien la identificación de una desproporcionalidad en la tasa de incidencia de notificación de RAM conocidas. No obstante, dicho programa de farmacovigilancia permite también descubrir otro tipo de problemas asociados al uso de medicamentos en las condiciones de práctica clínica, al menos en determinadas circunstancias. En este Boletín se presentan dos ejemplos identificados en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia y desarrollados en el Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H): a) la disminución del tiempo de efectividad asociada al cambio de pauta posológica de Enbrel 25mg sc 2v/s a Enbrel 50 mg sc 1v/s; b) interacciones fármacos-radiofármacos y alteraciones en la calidad de la imagen de pruebas de medicina nuclear.

**► Disminución del tiempo de efectividad asociada al cambio de pauta posológica de Enbrel® 25 mg sc 2v/s a Enbrel® 50 mg sc 1v/s****Etanercept: descripción, indicaciones y pautas aprobadas**

Las terapias biológicas tienen como objetivo, en las enfermedades reumáticas, regular el desequilibrio celular y molecular propio de la inflamación crónica. Etanercept es una proteína humana construida genéticamente, dirigida contra las moléculas o células implicadas en dicha inflamación o contra sus receptores, de administración subcutánea que inhibe el factor de necrosis tumoral.

La primera forma de presentación comercializada fue Enbrel® liofilizado 25 mg (23-12-02). El 15-7-05 se autorizó una presentación liofilizada a dosis de 50 mg que fue posteriormente anulada (27-3-08). Por otra parte, el 4-10-06 se autorizaron dos presentaciones en forma de jeringa precargada (25mg y 50mg) y otra presentación liofilizada de 50 mg para uso pediátrico.

Las indicaciones terapéuticas que tiene autorizadas son: artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP), espondilitis anquilosante (EA) y psoriasis en placa, cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (incluido metotrexato) ha sido insuficiente o mal tolerada (1). Desde su comercialización la pauta posológica para AR, AP y EA había sido de 25 mg vía subcutánea 2 veces a la semana hasta que el 23-7-04 se aprobó por un proceso de variación tipo II, la administración de 2 viales de 25 mg sc administrados el mismo día una vez a la semana (2), y el 20-2-05 según documento de discusión científica de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se asumió que la administración única semanal de un vial de 50 mg podría mejorar sustancialmente el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, que es quien habitualmente se autoadministra el medicamento (2).

**Ensayos clínicos comparativos (pauta 25mg 2v/s vs 50 mg 1v/s)**

La nueva pauta posológica se autorizó en base a los resultados de los siguientes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pivotales (3).

**Artritis reumatoide**

ECA doble ciego de 16 semanas en el que se incluyeron 420 pacientes: a) 214 etanercept 50mg 1v/s; b) 153 etanercept 25mg 2v/s; c) 53 placebo durante 8 semanas, seguidos de etanercept 25mg 2v/s durante las siguientes 8 semanas. La eficacia se valoró según el porcentaje de mejora en la puntuación de la American College of Rheumatology (ACR) en las semanas 8 y 16. Los principales

resultados de este ECA mostraron una menor proporción de respuesta terapéutica en el ACR20: 55% vs 63% (a las 16 semanas); ACR50: 29% vs 33% (a las 16 semanas) y ACR70: 2% vs 5% (a las 8 semanas) en el grupo tratado con la pauta de 50mg 1v/s respecto al tratado con la pauta de 25mg 2v/s pero dado que el diseño para la comparación de ambas pautas de etanercept era de no inferioridad y que la mayor diferencia de proporciones encontrada en el ACR20 a la semana 16 fue del 8%, se concluyó que no existían diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad entre ambas pautas posológicas, dado que dicha proporción era inferior al valor delta preestablecido del 15% (4).

Además, en 26 pacientes del grupo etanercept 50mg 1v/s y 18 del grupo con la pauta de 25mg 2v/s se efectuó un subestudio farmacocinético que concluyó que ambas pautas tenían una concentración en estado de equilibrio similar (4).

**Artritis psoriásica**

No se ha publicado ningún ECA en el que se compare la eficacia clínica de ambas pautas posológicas en pacientes con AP.

**Espondilitis anquilosante**

ECA doble ciego de 12 semanas de duración en el que se incluyeron 356 pacientes: a) 155 etanercept 50mg 1v/s; b) 150 etanercept 25mg 2v/s; c) 51 placebo. La eficacia se valoró según el porcentaje de mejora en la puntuación del Ankylosing Spondylitis Working Group (ASAS) en la semana 12. Ambas pautas tuvieron mayor eficacia que placebo. En este caso a diferencia del ECA realizado en pacientes con AR, la pauta de etanercept 50mg 1v/s fue discretamente más eficaz en cuanto a la mejora en ASAS20 (74,2% vs 71,3%) y en ASAS40 (58,1% vs 53,3%), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (5). Además, en el análisis farmacocinético se encontraron similares AUC para ambas pautas posológicas (5).

**Disminución del tiempo de efectividad asociado al cambio de pauta: identificación del problema**

El problema se identificó a partir de la notificación de un cluster de 7 casos procedentes de las consultas externas de un mismo hospital. Se trataba de pacientes con **artritis reumatoide** que estando previamente bien controlados con la pauta de 25mg de Enbrel® sc 2v/s al cambiar a

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: [cafv\\_hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:cafv_hvr.sspa@juntadeandalucia.es). Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.



la pauta de 50mg 1v/s, manifestaron un empeoramiento de la sintomatología de la enfermedad (dolor articular, disminución movilidad, rigidez...).

Tras realizar revisión bibliográfica y análisis de las notificaciones cargadas en FEDRA (25-10-07) se constató que se trataba de una RAM que no consta en ficha técnica ni está descrita en la bibliografía asociada a la nueva pauta posológica autorizada de *Enbrel*<sup>®</sup> (liofilizado o precargado) 50mg 1v/s.

En todos los pacientes, lo que se observó fue una disminución del tiempo de efectividad terapéutica, manifestándose el empeoramiento sintomático a los 5 días de la administración de la última dosis ( $t_2 \approx 4$  días). En cuanto a las formas farmacéuticas utilizadas fueron: 2 liofilizada, 3 precargada, 1 ambas, 1 desconocida.

Se constató un control clínico adecuado tras reinstauración de la pauta 25mg 2v/s en los 4 pacientes que se disponía de información de seguimiento; los 3 restantes estaban pendientes de evaluar.

Se efectuó una primera aproximación a la incidencia de este problema a partir de los datos facilitados por el S. Farmacia de dicho hospital correspondiente al período (16-1-07 al 25-10-07). Dado que 171 pacientes con artritis reumatoide fueron expuestos a la pauta de 50mg 1v/s pero se desconocía cuantos de ellos estaban previamente bien controlados con la pauta de 25mg 2v/s, podemos afirmar que al menos un 4,1% de los pacientes presentaron una disminución del tiempo de efectividad terapéutica con la pauta de 50mg 1v/s.

Tras elaboración de informe y presentación en la reunión del Comité Técnico del SEFV-H (30-10-07), se propuso y acordó recabar más información a partir de la solicitud de los Informes Periódicos de Seguridad de etanercept y de los posibles casos registrados en BIOBADASER; así como, realizar farmacovigilancia 'proactiva' diseñando una encuesta 'ad hoc' para que los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CCAAFV) se dirigieran a los servicios diana de sus CCAA con objeto de recabar información sobre este problema (identificación de casos no notificados, número de pacientes expuestos).

## Encuesta multicéntrica nacional: diseño y resultados

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia ejerció las funciones de coordinación del estudio. El diseño y elaboración de la encuesta se inició en diciembre de 2007, presentándose informe de seguimiento en el Comité Técnico del SEFV-H (CTSEFV-H, 28-2-08) e informe final de resultados en las reuniones del CTSEFV-H y Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH, 28-5-08) y del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CODEM, 16-9-08).

### Objetivos

- 1) Identificar un mayor número de casos de disminución de efectividad terapéutica asociado al cambio de la pauta posológica de etanercept (*Enbrel*<sup>®</sup>) 25 mg sc 2v/s a la de 50mg sc 1v/s.
- 2) Estimar la incidencia de disminución de efectividad terapéutica en dichos pacientes.

### Método

#### Diseño y ámbito

Encuesta multicéntrica realizada en el ámbito de atención especializada, con inclusión/confirmación de casos de carácter ambispectivo y estimación de incidencia a partir del número de pacientes expuestos al cambio de pauta.

La encuesta se efectuó para recabar información sobre los pacientes atendidos en las Consultas Externas de los Servicios de Reumatología y de Farmacia de atención especializada, siendo los CCAAFV los encargados de solicitar la participación, remitir la encuesta y llevar a

cabo el seguimiento para completar los datos de los hospitales de su CCAA. Por otra parte, también se contó con la colaboración de BIOBADASER con objeto de poder disponer de la máxima información en el menor tiempo posible.

#### Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante, que estando previamente bien controlados con la pauta de *Enbrel*<sup>®</sup> 25 mg sc 2v/s, al cambiar a la pauta de 50mg sc 1v/s con cualquiera de las dos formas farmacéuticas disponibles (jeringa precargada o liofilizada), presentan un empeoramiento en el control de la sintomatología clínica propia de su enfermedad (dolor articular, rigidez, disminución movilidad...).

Dada que la evolución clínica natural de estas patologías es recidivante, en el análisis final se consideró como requisito para ser considerado caso confirmado, que hubiera constancia de una respuesta favorable tras la reintroducción de la pauta de *Enbrel*<sup>®</sup> 25 mg sc 2v/s.

#### Criterios de exclusión

Pacientes cuya indicación de tratamiento con *Enbrel*<sup>®</sup> fuera psoriasis en placas, dado que la pauta posológica para esta indicación es mucho más variable y cambiante.

#### Periodo de inclusión y pacientes expuestos

Se realizó una identificación retrospectiva de casos desde la fecha en la que en cada hospital se hubiera iniciado la pauta de 50mg 1v/s y un seguimiento prospectivo de los casos, en los que se estaba pendiente de evaluar la respuesta clínica a la reintroducción de la pauta de 25 mg 2v/s; así como, para identificar posibles nuevos casos. Para la supervisión retrospectiva de posibles casos confirmados, se identificaron a los pacientes que habían cambiado de pauta y se les había reintroducido la pauta de 25mg sc 2v/s, en los que se analizó si el motivo del cambio de pauta fue por disminución de la eficacia terapéutica.

Para realizar las estimaciones de incidencia se solicitó a cada uno de los S. de Farmacia de los hospitales participantes: a) número de pacientes que cambiaron de la pauta de 25mg (2v/s) a la de 50mg (1v/s) desde la introducción de dicha pauta en su hospital hasta la fecha de cierre del estudio [datos globales y específicos para AR, AP y EA].

### Resultados

El rango del período de inclusión de pacientes fue desde enero de 2006 hasta abril de 2008.

De los 42 pacientes identificados inicialmente, solo se incluyeron en el análisis de resultados los 35 casos (83%) en los que constaba una respuesta terapéutica favorable tras la reintroducción de la pauta de *Enbrel*<sup>®</sup> 25 mg sc 2v/s en el momento de elaborar el informe.

En el 80% de los 35 casos finalmente confirmados, el origen de la procedencia fue a través de los CCAAFV del SEFV, siendo el 20% de los casos restantes identificados a través de la participación en la encuesta de BIOADASER.

La Comunidad Autónoma en la que participaron un mayor número de hospitales fue la de Madrid (40%), seguida de Andalucía (31%), Cataluña (11%), Extremadura (9%), Aragón (3%), Baleares (3%) y Murcia (3%); mientras que las CCAA que contribuyeron con un mayor número de casos confirmados fueron: Andalucía (40%), Madrid (31%), Cataluña (11%), Extremadura (9%), Aragón (3%), Baleares (3%) y Murcia (3%).

En la Tabla 1 se muestra los resultados correspondientes al grado de participación y características clínicas, mientras que la Tabla 2 se muestran las estimaciones de incidencia obtenidas a partir de los datos agregados.

Tabla 1. Grado de participación y características clínicas

Grado de participación	Características clínicas	
10 Comunidades Autónomas	Edad:	49 (DE=15,4)
38 Hospitales	Sexo (mujer):	63%
35 Casos confirmados	Indicación terapéutica:	AR (66%) AP (23%) EA (11%)
760 Pacientes expuestos al cambio de pauta	Forma farmacéutica:	P (51%) L (31%) A (11%)
	Período de latencia (días):	≤14 (46%); ≤30 (62%)

AR: artritis reumatoide; AP: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante; P: precargada; L: liofilizada; A: ambas [P+L]

Tabla 2. Estimaciones de incidencia con datos agregados

Variable [hospitales con ≥ 1 caso]	n° casos confirmados	Cambio pauta 25 (2v/s) a 50 (1v/s) [n° pacientes]		Proporción estimada (%) (IC95%)	
		(1v/s)	[n° pacientes]	(%)	(IC95%)
Artritis reumatoide	10	136		7,4	(3,6-13,1)
Artritis psoriásica	7	21		33,3	(14,6-57,0)
E. anquilosante	4	25		16,0	(4,5-36,1)
<b>Global</b>	<b>22*</b>	<b>263*</b>		<b>8,4</b>	<b>(5,3-12,4)</b>
Variable [todos los hospitales]	n° casos confirmados	Cambio pauta 25 (2v/s) a 50 (1v/s) [n° pacientes]		Proporción estimada (%) (IC95%)	
		(1v/s)	[n° pacientes]	(%)	(IC95%)
Artritis reumatoide	10	443		2,3	(1,1-4,1)
Artritis psoriásica	7	114		6,1	(2,5-12,2)
E. anquilosante	4	139		2,9	(0,8-7,2)
<b>Global</b>	<b>22*</b>	<b>760*</b>		<b>2,9</b>	<b>(1,8-4,4)</b>

\*El número total de casos confirmados y de pacientes expuestos al cambio de pauta es superior a la suma de las tres indicaciones terapéuticas, pues hubo casos confirmados en hospitales que solo aportaron información sobre el n° total de pacientes expuestos al cambio de pauta sin que se detallara dicha información para cada una de las indicaciones terapéuticas

### Interpretación: resumen de los aspectos más significativos

La realización de la encuesta ha permitido (de forma ágil) aumentar el número de casos identificados y disponer de una estimación de incidencia más precisa que la habitualmente empleada en el contexto de notificación espontánea de RAM.

El amplio grado de participación (10 CCAA, 38 hospitales), así como la identificación de casos en hospitales de diferente nivel asistencial, apoyarían la representatividad de los resultados encontrados.

Dado que la identificación de los casos no se llevó a cabo mediante supervisión sistemática de las historias clínicas en todos los hospitales y que solo se han tenido en cuenta los casos confirmados tras respuesta terapéutica favorable a la reintroducción de la pauta de 25mg 2v/s, los cálculos de incidencia de disminución de efectividad asociada al cambio de pauta que se han obtenido son probablemente una infraestimación. Por este mismo motivo, consideramos que la mejor estimación es la obtenida a partir de los hospitales con al menos un caso confirmado y del número de pacientes que cambiaron de pauta en dichos hospitales.

### Conclusiones

La proporción de casos de disminución de efectividad asociados al cambio de pauta de 25mg 2v/s a la pauta autorizada de 50mg (1v/s), es consistente con los resultados del ECA de no inferioridad sobre artritis reumatoide (4).

Se trata de un problema no asociado a toxicidad pero que sí afecta a la calidad de vida de los pacientes y que no está descrito en la ficha técnica.

Además de a pacientes con artritis reumatoide, también puede afectar a pacientes con artritis psoriásica o espondilitis anquilosante.

El problema se produce con cualquiera de las dos formas farmacéuticas (liofilizado o precargada).

La mayoría de los casos se presenta en el primer mes tras el cambio de pauta.

Se estima que este problema podría afectar, al menos entre al 2,9%-8,4% de los pacientes que cambian de pauta.

Finalmente, la CODEM estimó de interés la difusión de los resultados del estudio; así como, la posible realización de un ECA de confirmación.

### BIBLIOGRAFÍA :

- 1- Ficha técnica de Enbrel®. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)
- 2- Enbrel®. Scientific Discussion (20-1-2005). Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000262/WC500027363.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000262/WC500027363.pdf)
- 3- 3. Enbrel® Scientific Discussion (update Oct 2005).
- 4- Keystone EC et al. Once weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50 (2):353-63.
- 5- van der Heijde D et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1572-77.

## ► Interacciones fármacos-radiofármacos y alteraciones en la calidad de la imagen de pruebas de medicina nuclear

### Marco normativo

En el artículo 46 del RD 1345/2007 sobre autorización de medicamentos radiofármacos, se establece que los generadores de radionucleidos, equipos, radionucleidos precursores y radiofármacos fabricados industrialmente tienen la consideración de medicamentos y están sometidos a autorización y registro por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Por lo que, al igual que sucede con cualquier medicamento, según el Anexo II la Ficha técnica debe incluir información en su apartado 4.5) sobre 'Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción' (1).

Las interacciones fármacos-radiofármacos pueden asociarse a consecuencias clínicas perjudiciales puesto que dan lugar a una disminución en la calidad de la imagen de diversas pruebas diagnósticas utilizadas en Medicina Nuclear que pueden disminuir la 'eficacia diagnóstica' de dichas pruebas dando lugar eventualmente a falsos positivos o negativos. En definitiva, son efectos indeseados con potencial mayor relevancia clínica para el paciente que la aparición de muchas RAM leves o subclínicas.

### Tipos de interacción (2)

Normalmente, dichas interacciones provocan un aumento o una disminución de la captación del radiofármaco por parte del órgano o tejido diana. El eventual desconocimiento por parte del especialista en Medicina Nuclear, de los efectos de la medicación del paciente sobre la biodistribución del radiofármaco, podría conducir a un potencial diagnóstico erróneo.

Estas interacciones se clasifican en 4 categorías: farmacológicas, toxicológicas, farmacocinéticas y físico-químicas (3):

**Farmacológicas.** El efecto farmacológico del fármaco es tan acusado que interfiere en la vía de transporte del radiofármaco hacia el órgano diana.

**Toxicológicas.** El fármaco ejerce un efecto tóxico en el órgano de interés, de forma que modifica la captación del radiotrazador.

**Farmacocinéticas.** El mecanismo específico del fármaco interfiere en la captación y la excreción del radiotrazador.

**Físico-Químicas.** Se produce una interacción directa entre el trazador y el fármaco creándose uno o más focos de actividad inesperados.

## Origen y características de la serie de casos

Se notificaron al Centro Andaluz de Farmacovigilancia un total de 18 casos de interacciones de fármacos con radiofármacos.

Las pruebas diagnósticas, cuya calidad se vió afectada debido a dichas interacciones fueron: gammagrafía ósea (n=9), ventriculografía (n=5), 7gammagrafía de perfusión miocárdica (n=2), PET cerebral (n=1) y gammagrafía de perfusión pulmonar (n=1).

Todos los casos procedían de la Unidad de Radiofarmacia de un mismo Servicio de Medicina Nuclear. Los casos habían sido identificados en el contexto de un estudio prospectivo (octubre 2003-marzo 2004) específicamente diseñado para investigar las posibles interacciones entre fármacos-radiofármacos. Sin embargo, no se tuvo conocimiento de esta problemática (totalmente desconocida) hasta que los casos fueron notificados a través del programa de farmacovigilancia del SEFV-H.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia, presentó un informe sobre este tema en la reunión del Comité Técnico del SEFV-H (26-10-09) y en la del CSMUH (24-11-09).

## Descripción de los casos notificados

A continuación se describen las características de los casos notificados, agrupados según el tipo de prueba diagnóstica afectada: gammagrafía ósea (Tabla 1), ventriculografía (Tabla 2) y otras pruebas (Tabla 3). Existen además otras posibles interacciones fármaco-radiofármaco que aunque no fueron notificadas se asocian a un amplio número de medicamentos, algunos de uso común y que también pueden afectar a la calidad de las 5 pruebas diagnósticas que han sido objeto de notificación. Así como, interacciones fármaco-radiofármaco que afectan a otro tipo de pruebas diagnósticas distintas a las que se han notificado que tampoco se incluyen en este Boletín.

Tabla 1. Alteraciones en las gammagrafías óseas realizadas con Tecnecio (99m Tc) ácido oxidrónico (Technescan® HDP)

Medicamento	Descripción de la interacción	Descrito en Ficha Técnica
Metotrexato	Alta captación en parénquima renal por efecto nefrotóxico MTX	NO
Ciclofosfamida	Intensa captación por riñón (efecto nefrotóxico QT) y disminución captación en esqueleto óseo	NO
Ibuprofeno (n=3)	Disminución captación ósea por aumento de actividad en tejidos blandos (edema)	NO
Almagato [CH11AIMg3O12]	Formación de complejos que retira al radiotrazador, aumentando la actividad circulante y renal	SÍ
Ibuprofeno Almagato [CH11AIMg3O12]	Edema que retiene al radiofármaco. Formación de complejos que retira al radiotrazador, aumentando la actividad circulante y renal.	NO SÍ
Hierro IV (Venofer®)	Complejos HDP-Fe retiran actividad ósea que permanece circulante. Confirmado al visualizar hígado en imágenes tardías	SÍ
Carbonato cálcico (Natecal®)	Complejos HDP-Fe y con el carbonato cálcico retiran actividad ósea que permanece circulante.	SÍ
Raloxifeno (Optruma®) [excipiente povidona iodada] Hierro	Los excipientes con yodo oxidan el Tc del HDP liberándolo a la circulación. Complejos HDP-Fe retiran actividad ósea que permanece circulante. Confirmado al visualizar hígado en imágenes tardías.	NO SÍ

Tabla 2. Alteraciones en las ventriculografías isotópicas realizadas con hematies marcados con Tecnecio99m\*

Medicamento	Descripción de la interacción
Ácido acetilsalicílico	Disminución de la eficiencia o rendimiento del marcaje hasta en el 20% de los hematies
Acenocumarol (Sintrom®)	Disminuye la concentración de hematies probablemente por hemodilución y puede provocar anemia, disminuyendo así la concentración de hematies marcados
Ranitidina	Alteración de las membranas de los hematies que disminuye la eficiencia de marcaje de los hematies
Ranitidina Almagato Hierro	Alteración membrana de los hematies por la ranitidina Disminución de la eficiencia de marcaje de hematies por formación de complejos del Tc con Al y Fe.
Fentanilo TD	Disminución de la relación señal/ruido y aumento eliminación renal. Formación complejos morfina-Sn2+

\* La técnica del marcaje de hematies con Tc99m se realiza mediante un generador, por ello no se considera un medicamento y no se dispone de ficha técnica

Tabla 3. Alteraciones en la imagen de otras pruebas de medicina nuclear

Radiofármaco	Medicamento	Descripción interacción	Prueba alterada	Descrito en Ficha Técnica
Tecnecio 99m (Technescan PYP®)	Enoxaparina	Actividad difusa en miocardio por aumento de la captación en tejido sano	Gammagrafía de perfusión miocárdica	No disponible actualmente
Tecnecio 99m (Technescan PYP®)	Dalteparina Hidrocortisona	Actividad difusa en miocardio por aumento de la captación en tejido sano	Gammagrafía de perfusión miocárdica	No disponible actualmente
Fluordesoxiglucosa 18 F (Flucis®)	Dexametasona	Disminuye la captación del radiotrazador en todo el cortex cerebral por la toma crónica de corticoides	Tomografía por emisión de positrones (PET cerebral)	SI
Macroagregados de albúmina hum. y Tc99m (Technescan® Lyoma)	Bromuro de ipratropio (ih)	Estudio ininterpretable. La bio-distribución del radiofármaco está alterada por el broncodilatador	Gammagrafía de ventilación/perfusión	SI



## Resumen de los aspectos más significativos

Estas interacciones afectarían al 1,3% de las gammagrafías. Para 4 de los 7 fármacos distintos implicados en las interacciones que afectaron a la calidad de las gammagrafías óseas, no consta dicha interacción en la información de Tc 99m Technescan HDP® (4).

Tampoco se encuentran descritas en ninguna ficha técnica de los 16 fármacos distintos notificados este tipo de interacciones con radiofármacos.

Se trata de mala calidad de imagen en diagnósticos clínicamente muy relevantes que puede comportar dificultad diagnóstica (riesgo de falsos positivos o negativos).

Este tipo de interacciones afectan también a la calidad de otras pruebas diagnósticas empleadas en Medicina Nuclear distintas a las pruebas que han sido objeto de notificación.

Están implicados un elevado número de fármacos, algunos de uso común. Aunque no se nos haya notificado ningún caso, para algunos de ellos dicha interacción es importante, está bien documentada pero no consta en sus fichas técnicas (por ejemplo, bifosfonatos).

Al menos en el 11% de los casos notificados se tuvieron que realizar otras pruebas diagnósticas, con las consiguientes molestias para el paciente y costes potencialmente evitables para el sistema sanitario.

Se descartaron problemas de calidad en el lote y/o manipulación y/o administración radiofármaco.

Con independencia del grado de documentación encontrado, en general se trata de interacciones para las que existe una conocida plausibilidad biológica en cuanto a toxicidad o una razonada interacción físico-química.

Finalmente, el CSMUH consideró conveniente realizar una difusión informativa sobre esta problemática, exhortando a los profesionales especialistas en Radiofarmacia y en Medicina Nuclear a participar en la notificación de nuevos casos. Además, se planteó la creación de un grupo de trabajo multidisciplinar que se encargara de efectuar una revisión global del problema, evaluar las consecuencias clínicas, y determinar qué interacciones son las más relevantes, mediante la realización de un estudio específico que en última instancia permitiera valorar las estrategias o medidas de intervención más eficientes.

## BIBLIOGRAFÍA :

- 1- REAL DECRETO 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente(BOE núm. 267, de 7 noviembre [RCL 2007, 2011])
- 2- Agudo Martínez A, Castellano M, Moreno S, Tirado JL. Alteraciones en la biodistribución de los radiofármacos por interacciones medicamentosas. [artículo de revisión pendiente de publicación]
- 3- Sampson. Patient medication and nuclear medicine test: A pharmacist's viewpoint. Nuc Med Com 1998;19: 519-20.
- 4- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Bases de datos 2009. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com>

¿Qué se debe notificar?	NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS
<b>SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:</b>	
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por <b>MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE</b> (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	<b>NUEVAS PRESENTACIONES</b> que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos <b>EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS</b>
Productos homeopáticos	<b>TODAS</b> las sospechas de reacciones adversas <b>GRAVES</b> de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	<b>TODAS</b> las sospechas de reacciones adversas <b>DESCONOCIDAS</b> de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en <b>POBLACIONES ESPECIALES</b> (niños, ancianos, embarazadas).

## Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Página web: [www.cafv.es](http://www.cafv.es)

Tarjeta Amarilla (apartado de correo con franqueo pagado)

Teléfono/Fax 955 013 176

Correo electrónico: [cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es)

Correo postal:

Centro Andaluz de Farmacovigilancia  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío  
Edificio de Laboratorios 1ª planta  
Avda. Manuel Sirot, s/n 41013 SEVILLA

## Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ([www.aemps.es](http://www.aemps.es)) o solicitando su envío desde el CAFV.

## Agradecemos la colaboración en la revisión de las interacciones fármacos-radiofármacos de este boletín a:

Ana Agudo Martínez. Facultativa Especialista de Área Radiofarmacia. Servicio de Medicina Nuclear.  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly.  
Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Juan Carlos Domínguez Camacho, Guadalupe Fernández Martínez, Javier García Alegría, José María Recalde Manrique, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez, Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.