

► En este número:

MENINGITIS ASÉPTICAS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS (MAIM)

Tal como apuntaba hace años el Committee on Safety Medicines británico, del mismo modo que la sífilis, la tuberculosis o el lupus eritematoso sistémico se han considerado clásicamente como imitadores de muchas enfermedades sistémicas, en la actualidad los medicamentos encabezan la lista de simuladores de enfermedades (1). Por este motivo, debería incluirse la posible etiología yatrogénica cuando se hace el diagnóstico diferencial de cualquier cuadro clínico, por inesperada que sea 'a priori' la naturaleza clínica del acontecimiento patológico que se esté evaluando. En este sentido, el ejemplo sobre Meningitis asépticas que se aborda en este número del Alerta de Farmacovigilancia es lo suficientemente ilustrativo.

(1) Committee on Safety Medicines. CSM update. Br Med J 1985; 291: 46.

► MENINGITIS ASEPTICAS INDUCIAS POR MEDICAMENTOS (MAIM)

Introducción (1-4)

La meningitis se define como una inflamación de las meninges del cerebro y médula espinal que puede ser causada por bacterias, virus, hongos o protozoos, pero que puede ser debido a diversas causas no infecciosas (meningitis asépticas)*. Las características clínicas de las meningitis agudas incluyen fiebre, cefalea, fotofobia, rigidez de nuca, náuseas, vómitos, artralgias, mialgias, erupción cutánea y dolor abdominal. No puede determinarse el tipo de meningitis en base solo a la forma de presentación clínica, sino que se requiere tanto para el diagnóstico como para su manejo, del análisis del LCR (proteínas, glucosa, recuento del tipo de leucocitos, microorganismos); así como de otras pruebas complementarias. Entre las causas de meningitis asépticas cabe señalar, los tumores primarios del SNC, la meningitis carcinomatosa, la vasculitis granulomatosa, la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide, el síndrome de Behçet, el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y la meningitis de Mollaret.

Además, desde hace mucho tiempo se ha reconocido que la meningitis aséptica puede ser una condición yatrogénica que se produce como efecto adverso poco frecuente de la terapia farmacológica.

La meningitis aséptica inducida por medicamentos es un diagnóstico de exclusión y depende del establecimiento de una relación causal con el medicamento de que se trate, teniendo en cuenta el momento de la administración, las características clínicas, los hallazgos compatibles en el LCR y la confirmación mediante reexposición. En la meningitis aséptica inducida por fármacos, los hallazgos del LCR varían considerablemente; sin embargo, habitualmente hay una pleocitosis, principalmente de polimorfonucleares, si bien también se han comunicado casos con presencia de linfocitos y eosinófilos. Los niveles de proteínas del LCR son generalmente elevados, mientras que la glucosa es normal. Muchos diagnósticos de meningitis aséptica inducida por fármacos se habían hecho basándose únicamente en los signos y síntomas clínicos, sin pruebas objetivas, ni análisis del LCR, o reexposición que probara la presencia de meningitis aséptica o confirmara la relación con el fármaco.

** Tanto en esta revisión como en el análisis de los casos notificados al SEFV que se presenta más adelante, se han excluido las meningitis infecciosas (de cualquier etiología) a pesar de que éstas pueden también ser causadas por medicamentos. Por otra parte, conviene aclarar que aunque el término de meningitis asépticas también es utilizado para designar a las meningitis víricas, éstas también han sido excluidas.*

Mecanismos (1,3)

Se considera que la meningitis aséptica inducida por medicamentos puede producirse por dos mecanismos diferentes. El primero sería por un efecto químico directo causado por irritación de las meninges secundaria a la administración intratecal de ciertos medicamentos: algunos contrastes radiológicos, baclofeno, anestésicos, metilprednisolona o hidrocortisona, entre otros. El segundo sería por una reacción de hipersensibilidad inmunológica, probablemente Tipo III. Esto ocurre cuando en el suero se unen anticuerpos con el fármaco (o un metabolito), dando lugar a la formación de complejos y consiguiente activación del complemento. En efecto, una reacción de hipersensibilidad de tipo III sería una explicación plausible en el caso del LES y de la infección por el VIH que se asocian a niveles elevados de inmunoglobulinas. Hasta el 60% de los pacientes con LES, en alguna fase de su enfermedad, pueden tener inflamación y síntomas del SNC, pudiendo por tanto estar predispuestos a sufrir meningitis aséptica inducida por medicamentos. Aunque no se han estudiado en detalle los perfiles de autoanticuerpos de los pacientes con LES y con meningitis aséptica inducida por medicamentos, es llamativo el número de publicaciones que vinculan al LES y la meningitis aséptica inducida por medicamentos (especialmente por ibuprofeno). Ello contrasta cuando se compara con la ausencia de casos publicados en relación al ácido acetilsalicílico, a pesar de su amplia experiencia de uso para indicaciones cardiovasculares.

Además de los mecanismos de hipersensibilidad, algunos AINE también tienen efectos sobre la migración de

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. 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
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

leucocitos y alteran la adhesión molecular, con potenciales consecuencias de estas células en el SNC que podrían dar como resultado una meningitis aséptica inducida por medicamentos.

Meningitis aséptica inducida por fármacos (1-3)

Antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen una de las causas más comunes de meningitis aséptica inducida por fármacos. Si tenemos en cuenta la enorme cantidad de AINE prescritos, a lo que habría que añadir el autoconsumo, podemos afirmar que la meningitis aséptica asociada a AINE es una reacción adversa muy rara, que no se relaciona con la clase de AINE o el grado de inhibición de las prostaglandinas. La meningitis aséptica por medicamentos, en general comienza rápidamente después de la administración, pero se han publicado casos en los que ha aparecido hasta dos años después del tratamiento. La mayoría de los pacientes responden bien al cambiar de AINE, sin presentar más incidentes. Sin embargo, hay casos en los que los pacientes han experimentado meningitis aséptica por varios AINE. Se han asociado a meningitis aséptica, naproxeno, diclofenaco y ketoprofeno, pero el ibuprofeno es, con mucho, el agente más comúnmente implicado (1-3).

Los pacientes con LES y conectivopatías parecen estar predispuestos a sufrir meningitis aséptica inducida por AINE, siendo ibuprofeno el más frecuentemente citado. Se han publicado pocos casos asociados a ibuprofeno en pacientes previamente sanos. Se han observado casos, en los que la dosis de ibuprofeno era bastante baja (400-600mg en total). La meningitis aséptica puede ir acompañada de una variada sintomatología, incluyendo confusión (particularmente en los ancianos), hipotensión, edema periorbitario, trastornos visuales, parotiditis, pancreatitis, alteraciones en la bioquímica hepática, prurito, pericarditis, letargia y convulsiones (5-8).

Antibióticos (1-3)

Es complejo establecer la relación de causalidad en un caso de meningitis aséptica asociada a un determinado antibiótico, ya que los pacientes pueden haber recibido varios antibióticos diferentes para el tratamiento de una infección. Por ello, es preciso realizar una cuidadosa interpretación de los datos, dado que un tratamiento previo con antibiótico puede dar lugar a un cultivo negativo del LCR, como consecuencia de haber tratado parcialmente una meningitis bacteriana.

El cotrimoxazol es el antibiótico más frecuentemente asociado a meningitis aséptica. Aunque puede asociarse a enfermedades autoinmunes, dicha asociación no es tan consistente como en el caso de las meningitis asépticas por AINE.

Por otra parte, se han publicado casos aislados de meningitis asépticas asociadas a varias cefalosporinas, penicilinas, ciprofloxacino, metronidazol, isoniazida y gentamicina.

Inmunoglobulinas intravenosas (1-3)

La administración intravenosa de inmunoglobulinas es una causa bien conocida de meningitis aséptica, con un espectro de síntomas que van desde la simple cefalea aguda al cuadro clínico característico de meningitis aséptica. Los síntomas tienden a ocurrir en los dos primeros días de la infusión pero pueden presentarse más tarde. Las meningitis

asépticas asociadas a inmunoglobulinas son mucho menos frecuentes en los pacientes que reciben dosis de inmunoglobulina intravenosa (200-400 mg/kg cada dos a tres semanas) que en los pacientes tratados con altas dosis (2g/kg/mes).

La meningitis aséptica no está claramente relacionada con una inmunoglobulina determinada. De hecho, cuando ello sucede y se cambia de inmunoglobulina no sirve para prevenir dicho riesgo. El riesgo de cefaleas puede reducirse tomando varias medidas sencillas. Es importante la prehidratación y recomendar a los pacientes una adecuada ingesta de líquidos. Se utiliza también como premedicación el paracetamol solo o con codeína. La infusión inicial de inmunoglobulinas debe ser a un ritmo lento (no más de 6 g por hora) y a una dilución del 3%. Si esta infusión es bien tolerada, puede ir aumentándose la velocidad. En algunas publicaciones de meningitis aséptica, se describen eosinófilos en LCR y algunos antihistamínicos no sedantes, como cetirizina pueden tener efectos en su migración, además del inherente bloqueo de los receptores H₁. Los síntomas de la meningitis aséptica no siempre son recurrentes y el tratamiento se puede continuar si se toman las medidas adecuadas. Según algunos autores, los corticosteroides no tendrían mucho efecto beneficioso en el manejo de las meningitis asépticas asociadas a la administración intravenosa de elevadas dosis de inmunoglobulinas, pudiéndose presentar los síntomas a pesar de la administración previa de elevadas dosis de corticosteroides.

Agentes intratecales (1-3)

La administración de un fármaco en el LCR puede causar meningitis aséptica. La toxicidad o probabilidad de irritación meníngea está relacionada con la concentración, la liposolubilidad, el tamaño de la partícula, la capacidad de ionizar el LCR y la duración del contacto con el LCR. Existen numerosas publicaciones sobre como los medios de contrastes radiológicos hidro y liposolubles pueden precipitar un cuadro de meningitis aséptica, habitualmente después de una mielografía. En este sentido, han sido implicados algunos agentes utilizados para realizar cisternografía, mielografía y RMN. Las manifestaciones clínicas pueden retrasarse y aparecer varias semanas después de la administración del medio de contraste. También se han descrito casos de meningitis asépticas asociadas a la administración intratecal de acetato de metilprednisolona y succinato sódico de hidrocortisona, al igual que algunos agentes quimioterápicos como metotrexato y citarabina; así como, con baclofeno, anestésicos intratecales y contaminantes en la inyección, antisépticos fenólicos, detergentes y el almidón de los guantes quirúrgicos.

Vacunas (1-3)

La denominación correcta cuando se identifican virus en el LCR después de la vacunación es la de meningitis vírica. No obstante, sí se han reconocido verdaderos casos de meningitis aséptica después de la vacunación, si bien su incidencia es rara. Entre las vacunas asociadas a meningitis aséptica se encuentran la triple vírica (sarampión, paperas, rubéola) y la monovalente de las paperas y de la rubéola. La vacuna DTP (difteria, tétanos, tos ferina) se ha asociado a encefalopatía aguda en niños pero no a meningitis aséptica. Se ha descrito algún caso aislado después de la inmunización con la vacuna contra la hepatitis B.

Otros medicamentos (1-3)

La carbamazepina se ha asociado con meningitis aséptica en 4 casos. En la mayoría de los casos se han observado anticuerpos monoclonales contra CD3 (anticuerpos anti-células T) como causantes de la meningitis aséptica. La incidencia estimada de este efecto adverso es de aproximadamente un 2% y puede ser parte del síndrome de liberación de citoquinas anti-CD3.

Otros medicamentos asociados con episodios poco frecuentes de meningitis aséptica son: indinavir, azatioprina, ranitidina, sulfasalazina, fenazopiridina, pirazinamida, levamisol y albúmina radiomarcada.

Manejo, diagnóstico y tratamiento de las meningitis asépticas inducidas por medicamentos (1-3)

En un paciente con síntomas y signos meníngeos (fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, rigidez de nuca), es fundamental descartar en primer lugar una posible etiología infecciosa, especialmente en aquellos pacientes en tratamiento con antibióticos y en los que pueden tener una meningitis bacteriana parcialmente tratada. Sin embargo, especialmente en el caso de los pacientes a los que se ha administrado altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas, el reconocimiento clínico de que puede tratarse de una meningitis aséptica inducida por medicamentos puede reducir o evitar la realización de multitud de pruebas complementarias. En todo caso es necesario hacer una cuidadosa historia clínica para establecer si existe alguna patología de base que pueda ser un factor predisponente, o bien si se ha vacunado o expuesto a otros fármacos asociados a meningitis asépticas o si se ha practicado recientemente alguna punción lumbar. Por otra parte, es útil medir los niveles de proteína C reactiva, cuyas concentraciones están muy altas cuando hay infección bacteriana, mientras que están más bajas cuando la inflamación meníngea es secundaria a otras causas. El análisis del LCR es crucial puesto que el diagnóstico de meningitis aséptica requiere que los resultados del cultivo del LCR sean estériles.

El diagnóstico de sospecha se establece a partir de una relación temporal entre la administración del medicamento y la aparición de los síntomas clínicos, junto con los hallazgos del LCR consistentes con meningitis.

El uso de algoritmos como la escala de probabilidad de Naranjo puede ayudar a la evaluación de la reacción adversa (9). No hay hallazgos radiológicos ni en las características del LCR que sean patognomónicos de meningitis aséptica de origen medicamentoso.

Los siguientes hallazgos o características pueden ser orientativos de MAIM:

- Resultados negativos en los análisis bacteriológicos y virológicos.
- Rápida mejoría clínica y del LCR tras la suspensión del medicamento.
- Resolución del síndrome sin el uso de esteroides si hay un trastorno autoinmune subyacente y no hay evidencia de un brote autoinmune en las pruebas de imagen o de sangre.
- Relación temporal compatible con el inicio de la exposición al fármaco sospechoso.
- Recurrencia del cuadro clínico tras nueva exposición al fármaco.
- No mejoría de las lesiones hiperintensas o inflamación meníngea en la RMN con gadolinio.
- ausencia de otras causas.

En los casos excepcionales en los que haya dudas sobre si un medicamento que es de vital importancia para el paciente, es o no el causante de la meningitis aséptica, podría plantearse realizar una reexposición controlada, previo consentimiento informado. No obstante, no existen evidencias sobre dicho procedimiento, por lo que debería valorarse cuidadosamente en cada caso si la relación beneficio-riesgo justifica o no dicha reexposición en un paciente concreto.

En cuanto al tratamiento, es de vital importancia descartar causas infecciosas para la meningitis y comenzar con el tratamiento antiinfeccioso a la espera de los cultivos de LCR. El diagnóstico de MAIM sólo puede hacerse con la resolución del síndrome clínico tras la suspensión del fármaco sospechoso. El tratamiento de base es una buena hidratación y una adecuada analgesia.

Conclusión (1-3)

Se han publicado casos de meningitis aséptica inducida por medicamentos asociadas al uso de AINE, antibióticos, inmunoglobulinas iv, agentes intratecales y vacunas; y menos frecuentemente con diversos medicamentos. La asociación entre LES y meningitis aséptica inducida por ibuprofeno es particularmente consistente y es importante destacar este hecho debido a que ibuprofeno es un medicamento que puede adquirirse sin receta. El tratamiento de la meningitis aséptica inducida por medicamentos es la suspensión del tratamiento y no suele asociarse a secuelas a largo plazo.

MENINGITIS ASÉPTICAS NOTIFICADAS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Con la finalidad de complementar la revisión sobre meningitis asépticas asociadas a medicamentos, nos planteamos el objetivo de analizar las características clínicas y fármacos implicados en los casos de meningitis asépticas notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).

Para ello hemos realizado una consulta el 31-10-15 de los casos cargados en la base de datos Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA) procedentes de notificación espontánea, con el criterio de selección de Standardised MedDRA Query (SMQ): Meningitis no infecciosa, obteniéndose un total de 340 potenciales casos, de los que se excluyeron 123 casos en los que constaba fotofobia porque además de considerarse un término clínicamente poco específico no contenían criterios diagnósticos de meningitis asépticas. Además, se han revisado los narrativos y descartado los posibles casos de meningitis infecciosa que pudieran haberse seleccionado, quedando finalmente 139 casos validados.

Resultados

De los 139 casos validados, 131 (94%) fueron graves; de ellos 83 (60%) motivaron ingreso hospitalario y en 32 (23%) supusieron una amenaza para la vida del paciente. El 51% del total de los casos fueron notificados a partir de 2007. La edad mediana de los pacientes fue de 33 años, con un rango entre 4 meses y 88 años, observándose un ligero predominio entre las mujeres (55%) (Tabla 1).

Del total de 291 RAM los síntomas/signos acompañantes más notificados fueron cefalea (19%), pirexia (14%), vómitos (12%) y náuseas (8%). Del total de 198 fármacos

sospechosos, los más implicados fueron: inmunosupresores (n=33/139;24%), inmunoglobulinas humanas (n=28/139;20%), AINE (n=26/139;19%), vacunas (n=18/139;13%) y antineoplásicos (n=17/139=12%) (Tabla 2).

La mediana del período de latencia fue de 3 días, con un rango intercuartil de 2 a 24 días. De las 139 notificaciones en 23 (17%) se consideró como RAM desconocida y en 20 (14%) como poco conocida. En 24/139 (17%) hubo reexposición positiva, en la mayoría de estos 9/24 (38%) el fármaco implicado fue ibuprofeno. En 16/24 (67%) de los

casos con reexposición positiva se trataba de una RAM conocida y por tanto potencialmente evitable: ibuprofeno (n=9); indometacina (n=1), ketorolaco (n=1), amoxicilina/clavulánico (n=2), inmunoglobulina G humana (n=2), citarabina (n=1) (Tabla 3).

En 5/16 (31%) de los casos asociados a ibuprofeno constaban antecedentes patológicos de enfermedad inmunitaria como factor contribuyente: 2 LES, 1 enfermedad de Castleman, 1 Síndrome Sjögren y dermatomiositis, 1 tiroiditis autoinmune.

Tabla 1. Análisis descriptivo de las meningitis asépticas	
▪ Criterios de gravedad	
Graves	131 (94%)
Ingreso hospitalario:	83 (60%)
Amenaza vital:	32 (23%)
▪ Edad y sexo	
Mediana =	36 (4m-88a)
Edad ≤ 35 años:	60 (49%)
Distribución por sexo	55% mujeres; 45% hombres
▪ Período de latencia	
Mediana (días) =	3
RIQ (días) =	2-24
≤ 1 mes:	79%
▪ Conocimiento previo	
Conocida:	96 (69%)
Poco conocida:	20 (14%)
Desconocida:	23 (17%)
▪ Reexposición positiva	
Conocida:	18/24 (75%)
Poco conocida/desconocida:	6/24 (25%)

Porcentajes calculados a partir del total de casos válidos (sin valores perdidos)

Tabla 2. Principales fármacos implicados en las meningitis asépticas notificadas		
FARMACOS	n	(%)
Inmunoglobulinas	28	20
Vacunas	18	13
Antibacterianos	5	4
Antivirales	4	3
Antimicóticos	2	1
<i>Antiinfecciosos (subtotal)</i>	57	41
Inmunosupresores	33	24
Antineoplásicos	17	12
<i>Antineoplásicos e inmunosupresores (subtotal)</i>	50	36
AINE	26	19

Tabla 3. Descripción de los casos con reexposición positiva en los que la meningitis aséptica es una RAM conocida

EDAD SEXO	GRAVEDAD	FÁRMACO	LATENCIA	OBSERVACIONES
64 F	AV/IH	Ibuprofeno	1 día	Otro episodio 10 meses antes
35 M	IH	Ibuprofeno	30 min	Angioedema y 2 episodios previos de meningitis en 6m
21 F	AV/IH	Ibuprofeno	-	
32 F	IH	Ibuprofeno	≤ 19 días	3 ingresos previos por meningitis
57 F	AV/IH	Ibuprofeno	≤ 30 días	AP: Sínd. Sjögren
49 F	AV/IH	Ibuprofeno	≤ 30 días	AP: Tiroiditis autoinmune
29 F	IH	Ibuprofeno	15 días	AP: Enf. Castleman 2 episodios previos de meningitis
70 M*	AV/IH	Ibuprofeno	≤ 30 días	5 episodios previos (2 con ibuprofeno, 1 ketorolaco)
36 F	AV/IH	Ibuprofeno	1 día	2 episodios previos en 9 meses
29 F	IH	Indometacina	3 días	2º episodio a las 48-72h
70 M*	AV/IH	Ketorolaco	≤ 30 días	5 episodios previos (2 con ibuprofeno, 1 ketorolaco)
47 M	IH	Amox+clav	12 días	Otro episodio 4 años antes
58 M	IH	Amox+clav	1 día	2 episodios previos de meningitis
10 F	IH	Inmunoglobulina G humana	2 días	Nuevo episodio cuando se administra nueva infusión
33 F	IH	Inmunoglobulina G humana	1 día	Episodios recurrentes coincidiendo con la administración de dosis ≥ 10g
18 F	Incap/MedSig	Citarabina	≤ 15 días	Reexposición positiva con fármaco similar

*Se trata del mismo paciente

Conclusiones

- La mitad de las meningitis asépticas se han notificado en los últimos 9 años.
- Cabe destacar el creciente número de casos notificados en los últimos años en los que están implicados fármacos inmunosupresores. Si bien se trata de una RAM grave que puede asociarse también a fármacos de uso común como los AINE.
- Se ha observado que en las tres cuartas partes de las meningitis asépticas notificadas hubo reexposición positiva a pesar de tratarse de una RAM conocida. De hecho, está documentado (5,6,8) que en muchos casos se trata de meningitis asépticas recurrentes (Tabla 3) porque es una RAM que la mayoría de profesionales sanitarios desconocen a pesar de constar en ficha técnica (p.e. ibuprofeno) (10).

Nota: Un análisis previo sobre las meningitis asépticas notificadas al SEFV-H fue presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Alicante, 27-29 de Septiembre 2012.

Referencias bibliográficas

1. Sewell WAC, Jolles S. Drug-induced aseptic meningitis. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 2000; 205:783-786.
2. Jolles S, Carrock Sewell WA, Leighton C. Drug induced aseptic meningitis. *Diagnosis and management. Drug Safety* 2000; 22 (3):215-226
3. Hopkins S, Jolles S. Drug-induced aseptic meningitis. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4 (2):285-297.
4. Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis revisited. *JAMA internal Medicine* 2014; 174 (9): 1511-1512.
5. Casas Rodríguez S, Manzur Olgún A, Peña Miralles C, Fernández Viladrich P. Characteristics of meningitis caused by ibuprofen. *Medicine* 2006; 85 (4): 214-220.
6. Periard D, Mayor C, Aubert V, Spertini F. Recurrent ibuprofen-induced aseptic meningitis: evidence against an antigen-specific immune response. *Neurology* 2006; 37: 539-540.
7. Moreno-Ancillo A, Gil-Adrados AC, Jurado-Palomo J. Ibuprofen-induced aseptic meningoencephalitis confirmed by drug challenge. *J Investig Allergol Immunol* 2011; 21 (6):484-487.
8. Nguyen HTV, Juurlink DN. Recurrent ibuprofen-induced aseptic meningitis. *Ann Pharmacother* 2004; 38:40-410.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM *et al.*: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* (1981) 30:239-245.
10. Ficha técnica de Apirofen®. Laboratórios Ern, AS.
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68004/FT_68004.pdf

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

Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Página web: www.cafv.es

Tarjeta Amarilla (apartado de correo con franqueo pagado)

Teléfono/Fax 955 013 176

Correo electrónico: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es

Correo postal:

Centro Andaluz de Farmacovigilancia

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Edificio de Laboratorios 1ª planta

Avda. Manuel Siurot, 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) o solicitando su envío desde el CAFV.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Guadalupe Fernández Martínez, Manuel Ollero Baturone, Pilar Navarro Pérez, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez. Redactor Jefe: 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.