



Sumario

Incorporando el concepto "One Health" a la farmacovigilancia: Ecofarmacovigilancia

Notas sobre medicamentos

- Síndrome de abstinencia a metadona tras inicio de tratamiento con metamizol
- Neuropatía periférica asociada al tratamiento concomitante con disulfiram y metronidazol

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC

Encuesta sobre farmacovigilancia

Incorporando el concepto "One Health" a la farmacovigilancia: Ecofarmacovigilancia

LA Unidad de Farmacovigilancia en colaboración con el Dr. Unax Lertxundi y el Dr. Jerin Jose Cherian ha publicado una carta al editor en la revista *British Journal of Clinical Pharmacology*, reflexionando sobre la necesidad de la Ecofarmacovigilancia (1).

El año pasado, por primera vez, un medicamento fue retirado del mercado no porque se le considerara ineficaz o inseguro para los pacientes, sino por el impacto adverso que tenía sobre el medio ambiente (2). Escocia se convirtió en el primer país en prohibir el uso de desflurano debido a su capacidad de producir calentamiento global. De hecho, la Unión Europea planea seguir su ejemplo en 2026, prohibiendo el uso de este anestésico halogenado y limitando su empleo a cuando sea estrictamente necesario o cuando haya razones médicas para no usar otros anestésicos (3). De manera similar, hace 20 años, el diclofenaco veterinario fue retirado en India, Pakistán y Nepal cuando la población de buitres se redujo significativamente como resultado de un fallo renal producido por consumir cadáveres que contenían este medicamento. Esta extinción de los buitres puede afectar a la salud humana, ya que las poblaciones de estas aves participan en el saneamiento de los cadáveres del ganado. Así, se ha documentado que la tasa de mortalidad humana promedio aumentó en más del 4% en las zonas de hábitat de buitres después de que estas aves casi se extinguieran (4).

Los productos farmacéuticos contribuyen de manera importante a la huella de carbono de la atención sanitaria. De hecho, se estima que alrededor del 25% de la huella de carbono del sistema sanitario británico (NHS, por sus siglas en inglés *National Health Service*) se debe principalmente a la fabricación, envasado, distribución y eliminación de medicamentos (5). Además, los medicamentos también afectan negativamente a los compartimentos de agua y tierra del medio ambiente a través de los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales o la aplicación de lodos contaminados a los cultivos (6). El estudio *The Global Monitoring of Pharmaceuticals* mostró la presencia de productos farmacéuticos en el medio ambiente en niveles preocupantes para la salud humana y/o ambiental en más del 25% de los ríos en los que tomaron muestra (7).

Por todas estas razones, se ha propuesto que la ecofarmacovigilancia (EcoFV) constituya una nueva forma de detectar, evaluar, comprender y prevenir los efectos adversos relacionados con la presencia de productos farmacéuticos en el medio ambiente (8). En perspectiva, sería como incorporar la filosofía "One Health" en la farmacovigilancia, reconociendo la interconexión entre los humanos, los animales, las plantas y su entorno.



Tomada de: Wang J et al. *Environ Toxicol Pharmacol* 2018
doi: [10.1016/j.etap.2018.05.020](https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.05.020)

Se ha discutido que podría ser factible aprovechar la experiencia existente en el campo de la farmacovigilancia como un punto de partida razonable para empezar a construir la EcoFV. Así como ciertos medicamentos están sujetos a un seguimiento más estrecho, algunos autores han propuesto una EcoFV dirigida, centrándose en la presencia de productos farmacéuticos de alta prioridad en muestras ambientales, es

decir, aquellos de gran uso, con graves problemas de contaminación y/o alto potencial de riesgo ambiental y biológico (9). Además, dentro de la gestión del riesgo ambiental, la EcoFV podría utilizarse como un medio adicional para minimizar los riesgos promoviendo prácticas sostenibles.

La implementación de la EcoFV requeriría fomentar la colaboración y la interacción entre varios agentes clave, incluidas las compañías farmacéuticas, la ciudadanía, los hospitales, las agencias reguladoras de medicamentos y las agencias de protección ambiental para garantizar unas prácticas de EcoFV como la monitorización de los niveles de residuos de productos farmacéuticos y la evaluación de sus riesgos ambientales, el uso de medicamentos respetuosos con el medio ambiente, la química verde en los procesos de producción de medicamentos, la recogida y gestión de medicamentos no deseados, la eliminación racional y el diseño de medicamentos verdes (10).

En conclusión, uno de los principales retos en materia de seguridad y evaluación de medicamentos en el futuro será reducir los riesgos medioambientales. Creemos que la EcoFV es una ciencia emergente con potencial para orientar hacia la toma de decisiones sostenibles, sin embargo, se necesitan desarrollar estrategias para crear conciencia de la necesidad de implantar programas de EcoFV.

Bibliografía:

1. García M, Cherian JJ, Lertxundi U. Incorporating the One Health Philosophy into pharmacovigilance: Ecopharmacovigilance Br J Clin Pharmacol. 2024 Sep 18. doi: [10.1111/bcp.16254](https://doi.org/10.1111/bcp.16254)
2. Caviglia M, Ucciero A, Di Filippo A, Trotta F, McTaggart S, Barone-Adesi F. Greenhouse gas emissions associated with halogenated anaesthetics: the current European landscape. Br J Anaesth. 2024; S0007-0912(24)00196-X. doi: [10.1016/j.bja.2024.03.037](https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.037)
3. European Commission. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Fluorinated Greenhouse Gases, amending directive (EU) 2019/1937 and repealing regulation (EU) no.517/2014. Available at: EUR-Lex - 52022PC0150 - EN - EUR-Lex (europa.eu). Accessed July 18, 2024.
4. Frank E, Sudarshan A. The social costs of keystone species collapse: evidence from the decline of vultures in India. American Economic Review. In press. Available at: [The Social Costs of Keystone Species Collapse: Evidence from the Decline of Vultures in India - American Economic Association \(aeaweb.org\)](https://www.aeaweb.org). Accessed July 18, 2024.
5. Greener NHS. Delivering a 'NetZero' National Health Service. NHS England, 2020. Available at: [Greener NHS » Delivering a 'Net Zero' National Health Service \(england.nhs.uk\)](https://www.nhs.uk). Accessed July 18, 2024.
6. Orive G, Lertxundi U, Brodin T, Manning P. Greening the pharmacy. Science. 2022;377(6603):259-260. doi: [10.1126/science.abp9554](https://doi.org/10.1126/science.abp9554)
7. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(8): e2113947119. doi: [10.1073/pnas.2113947119](https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119)
8. Velo G, Moretti U. Ecopharmacovigilance for better health. Drug Saf. 2010;33(11):963-968. doi: [10.2165/11539380-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11539380-000000000-00000)
9. Wang J, Li S, Zhu Y, Guo J, Liu J, He B. Targeted ecopharmacovigilance as an optimized management strategy for adverse effects of pharmaceuticals in the environment. Environ Toxicol Pharmacol. 2021;82:103565. doi: [10.1016/j.etap.2020.103565](https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103565)
10. Wang J, Gao J, Liao M, Liu J, Hu X, He B. Attitudes and opinions about ecopharmacovigilance from multidisciplinary perspectives: a cross-sectional survey among academic researchers in China. Environ Sci Pollut Res Int. 2023;30(1):2273-2282. doi: [10.1007/s11356-022-22406-0](https://doi.org/10.1007/s11356-022-22406-0)

Notas sobre medicamentos

Síndrome de abstinencia a metadona tras inicio de tratamiento con metamizol

LA Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de síndrome de abstinencia a metadona debido a interacción medicamentosa con metamizol.

Caso

Se trata de una mujer en programa de mantenimiento con metadona con adecuada respuesta a la cual, por necesidad de analgesia debido a proceso agudo, se le prescribe tratamiento con metamizol 575mg (pauta: 2 comprimidos cada 8 horas). Coincidiendo en el tiempo con la toma de metamizol, aparece clínica compatible con síndrome de abstinencia.

Tras valoración de la paciente, se aumenta 5mg la dosis de metadona, consiguiendo controlar la sintomatología.

Comentario

Tanto en la ficha técnica de metamizol [1] como en la de metadona [2], se encuentra descrita la posibilidad de interacción entre ambos fármacos debido a una inducción por parte de metamizol de las enzimas CYP2B6 y CYP3A4.

Debido a lo anteriormente comentado, en caso de ser necesaria la administración conjunta de metadona y metamizol, se debe contemplar la posibilidad de que los niveles en sangre de metadona disminuyan y, por ello, se pueda producir una disminución de su eficacia clínica.

En los buscadores de interacciones medicamentosas de UpToDate® [3,4] y de Micromedex® [5,6], al introducir ambos fármacos, coincide la información presentada: los inductores de CYP2B6 moderados (entre los que incluye a metamizol) pueden producir una disminución de la concentra-

ción sérica de metadona. El mecanismo de esta interacción se debe a la inducción del CYP2B6, enzima responsable del metabolismo de la metadona. Además, también puede contribuir la inducción de otras enzimas CYP implicadas en el metabolismo de la metadona (p. ej., CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19). Tanto en UpToDate® como en Micromedex® se atribuye un nivel de evidencia elevado a las referencias que apoyan esta interacción.

Cuando se prescriba un inductor de CYP2B6 y/o CYP3A4, como es el caso de metamizol, a una persona en tratamiento con metadona, se pueden ver reducidas las concentraciones plasmáticas de esta última. Debido a ello, se recomienda realizar una vigilancia estrecha para detectar la posible disminución de la eficacia clínica y aparición de signos y síntomas de abstinencia a opiáceos. En ciertos casos, deberá considerarse la posibilidad de aumentar la dosis de metadona hasta conseguir unos efectos farmacológicos estables.

Cuando se interrumpa la administración de un inductor del CYP2B6 y/o CYP3A4 en una persona en tratamiento con metadona, también se deberá vigilar la posible aparición de signos y síntomas derivados del aumento del efecto opiáceo (ej. sedación).

A recordar:

- Realizar una anamnesis completa que incluya la historia farmacológica de los pacientes resulta de gran utilidad a la hora de identificar posibles causas farmacológicas de los signos y síntomas por los que pueda consultar.
- Ciertas reacciones adversas medicamentosas se deben a la interacción entre fármacos y su identificación es relevante ya que pueden producir modificaciones cuantitativas/cualitativas en el efecto esperado de dichos fármacos, como ocurre en el caso descrito.
- Las sospechas de reacciones adversas entre fármaco-fármaco(s), fármaco-alimento, fármaco-otras sustancias, deben ser notificadas, indicando en la notificación que se sospecha de la existencia de una interacción

Bibliografía

1. Ficha técnica de metamizol. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Ficha técnica de metadona. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
3. Methadone. En UpToDate® - Drug Interactions © 2024 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved
4. Metamizole. En UpToDate® - Drug Interactions © 2024 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved
5. Methadone (2024). En Micromedex®: Drug Interactions (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics.
6. Dipyrone(2024). En Micromedex®: Drug Interactions (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics.

Neuropatía periférica asociada al tratamiento concomitante con disulfiram y metronidazol

LA Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco ha recibido un caso de polineuropatía asociada al uso concomitante de disulfiram y metronidazol.

Caso

Se trata de un hombre de 58 años. Entre sus antecedentes médicos destacan: hipertensión arterial, dependencia al alcohol (en tratamiento de deshabituación desde 2023) y asma bronquial. Tratamiento habitual: olmesartán 40mg c/24h, escitalopram 10mg c/24h y disulfiram 250mg c/24h.

Se le prescribe tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* compuesto por: amoxicilina 1g c/12h, claritromicina 500mg c/12h, metronidazol 250mg 2 comprimidos c/12h y omeprazol 40mg c/48h y, días después de finalizar la pauta, el paciente ingresa por síndrome febril y tos productiva. Además, refiere sensación de adormecimiento, tumefacción y acorchamiento de ambos pies y sensación de hormigueo en ambas manos. El estudio neurofisiológico muestra hallazgos compatibles con una polineuropatía mixta sensitiva y motora de predominio axonal y de grado moderado.

Durante el ingreso es tratado con ceftriaxona, corticoides y broncodilatadores con evolución favorable de la agudización de su asma bronquial. Además, se decide suspender disulfiram, ya que se relaciona la polineuropatía con el metronidazol y el disulfiram. En el momento del alta el paciente refería mantener las parestesias con disminución de la sensibilidad táctil. Se desconoce la evolución posterior.

Comentario

El disulfiram está indicado para el tratamiento de la dependencia al alcohol (alcoholismo crónico) y actúa a nivel de la enzima aldehído-deshidrogenasa como inhibidor irreversible, bloqueando un paso clave en la degradación enzimática del alcohol (1).

El metronidazol, por su parte, es un fármaco antimicrobiano utilizado en el tratamiento de infecciones protozoarias y anaeróbicas, incluida la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos (2).

En la ficha técnica de ambos fármacos y Uptodate®, se recoge la contraindicación de administrarlos de forma simultánea por efecto sinérgico de ambos, pudiendo dar lugar a una reacción psicótica aguda y confusión (3). Se realizó un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo para comparar los efectos de la administración concomitante de ambos fármacos frente a disulfiram en monoterapia. Se incluyeron 58 hombres, divididos en dos ramas de tratamiento: de los 29 que recibieron la combinación, 6 (21%) desarrollaron síntomas psicóticos, mientras que en la rama que solo recibió disulfiram, no hubo ningún caso. Se observó que los síntomas psicóticos desaparecieron tras 1 o 2 semanas después de la retirada de ambos fármacos y que al reintroducir solamente el disulfiram no reaparecieron los síntomas (4). El mecanismo por el que la administración concomitante de ambos fármacos puede potenciar la aparición de psicosis es desconocido. Se ha propuesto que ambos fármacos pueden interferir en el recambio de la dopamina, lo que llevaría a un aumento de los niveles de dopamina en el sistema nervioso central (5).

Por otro lado, con el uso en monoterapia tanto de disulfiram como de metronidazol, se describe en ficha técnica la posibilidad de aparición de neuritis periférica, polineuritis y neuropatía sensorial periférica. Sin embargo, con su uso en combinación no se recogen estas reacciones adversas ni en ficha técnica ni en literatura científica.

En la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) con fecha 24 de septiembre de 2024 se recogen 13 casos de sospechas de reacciones adversas con la combinación de disulfiram y metronidazol, de los cuales 3 hacen referencia a neuropatía:

El primer caso es el de una mujer de 48 años que, estando tratada con disulfiram por alcoholismo, se le prescribe metronidazol durante 10 días como tratamiento de una enfermedad dental. Al 7º día comienza con parestesias en pies y tobillos y calambres nocturnos. Se le suspende el metronidazol y presenta una evolución favorable.

El segundo caso es el de una mujer de 37 años que a los 17 días de incorporar el metronidazol a su tratamiento habitual con

disulfiram presenta una neuropatía. Se desconoce su evolución.

El último caso corresponde a una mujer adulta con enfermedad de Lyme tratada con metronidazol que se suspende por neuropatía, temblores y edemas. Posteriormente, 30 días después de haber suspendido el metronidazol, comienza tratamiento con disulfiram y continúa con los síntomas. Se desconoce el desenlace de este caso.

A recordar

- La administración simultánea de disulfiram con metronidazol está contraindicada por los efectos tóxicos que generan a nivel del sistema nervioso central.
- Se recomienda evitar el uso de metronidazol en pacientes que hayan recibido disulfiram en las dos semanas previas.

Bibliografía

1. Ficha técnica de disulfiram. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): [:: CIMA :: FICHA TECNICA ANTABUS 250 mg COMPRIMIDOS \(aemps.es\)](https://cima.aemps.es/cima/htm/nta.asp?nta=10000426185.68487.9a)
2. Ficha técnica de metronidazol. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): [:: CIMA :: FICHA TECNICA METRONIDAZOL NORMON 250 mg COMPRIMIDOS EFG \(aemps.es\)](https://cima.aemps.es/cima/htm/nta.asp?nta=10000426185.68487.9a)
3. Metronidazole (Systemic) / Disulfiram [Interacciones medicamentosas - UpToDate](#)
4. Luykx JJ, Vis R, Tijdink JK, Dirckx M, Van Hecke J, Vinkers CH. Psychotic symptoms after combined metronidazole-disulfiram use. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(1):136-7. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000426185.68487.9a>
5. Luykx JJ, Vis R, Tijdink JK, Dirckx M, Van Hecke J, Vinkers CH. Psychotic symptoms after combined metronidazole-disulfiram use. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Feb;33(1):136-7. doi: [10.1097/01.jcp.0000426185.68487.9a](https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000426185.68487.9a)

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad: recomendaciones del PRAC

S EÑALES de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos. La lista completa se puede consultar en:

[PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/prac-recommendations-on-safety-signals)

Acetazolamida - Edemas pulmonares	Se han notificado casos graves de edema pulmonar no cardiogénico después de tomar acetazolamida, también después de una dosis única. El edema pulmonar no cardiogénico suele desarrollarse en minutos a horas después de la ingesta de acetazolamida.
Bumetanida - Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson	Se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens Johnson (SSJ), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en relación con los productos que contienen sulfonamida no antibiótica, incluida la bumetanida.
Acetato de medroxiprogesterona - Meningioma	Se han notificado casos de meningioma (único y múltiple) en pacientes tratados con acetato de medroxiprogesterona durante un tiempo prolongado (varios años). Aunque el riesgo relativo de meningioma aumenta significativamente con el uso de dosis altas de acetato de medroxiprogesterona, el riesgo absoluto es muy pequeño. En algunos casos, se observó una disminución del meningioma tras la interrupción del tratamiento con sistemas «depot» de liberación de acetato de medroxiprogesterona.

Encuesta sobre farmacovigilancia

D ESDE la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se ha elaborado la siguiente encuesta con el objetivo de conocer el grado de familiaridad de los profesionales sanitarios con la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

El formato es anónimo y las respuestas se tratarán confidencialmente. Responder le llevará menos de 5 minutos.

Para ello, pulse en el siguiente enlace: <https://forms.gle/3Jyhyv94rPZxvr8z5>

Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Es importante notificar TODAS las sospechas de RAM que sean:	<ul style="list-style-type: none"> • RAM GRAVES* • RAM DESCONOCIDAS • RAM con VACUNAS Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS • RAM con MEDICAMENTOS nuevos o en seguimiento adicional, identificados con un triángulo negro invertido ▼
¿Cuándo se notifica?	En cuanto se sospeche una RAM, nunca hay que esperar a que la consideremos confirmada
¿Cómo notificar?	<p>Los profesionales que trabajan en Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A través del apartado "Alertas" de Osabide Global Notificaciones RAM a través de Osabide Global • A través del formulario de notificación en la intranet de Osakidetza • A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS <p>Los profesionales que trabajan fuera de la red de Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS <p>Ciudadanía A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS</p>

*¿Qué se considera una RAM grave? Aquellas situaciones que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización, o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean clínicamente relevantes

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la

Unidad de Farmacovigilancia



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Comité Editorial:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Raquel Arandia
Jesús Fernández de Mendiola
Montserrat García
Rita Nogueiras
En la redacción de este Boletín ha colaborado Nekane Carrera, residente de Farmacia Hospitalaria de la OSI Berrualde-Galdakao.

Depósito Legal BI-2154-07



EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de farmacia