



## 1. ACTIVIDADES DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA AÑO 2016 2. TETRIZOLINA EN PEDIATRÍA.

### 1. ACTIVIDADES DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA AÑO 2016.

Durante el año 2016 se recibieron en el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia un total de 457 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Las notificaciones recibidas supusieron un total de 330 casos individuales de sospechas de RAM, el resto fueron informes de seguimiento de casos notificados previamente, casos notificados por duplicado o casos que se calificaron como no válidos por no recoger la información mínima necesaria para llevar a cabo la evaluación. Los 330 casos individuales cargados en la base de datos nacional FEDRA recogen un total de 706 reacciones adversas y 411 medicamentos sospechosos implicados. La relación reacción/notificación se establece en 2.14 y la relación medicamento/notificación en 1.24.

Se han recibido 81 notificaciones que contenían al menos un medicamento catalogado como "medicamento sometido a seguimiento adicional ▼", que son aquellos medicamentos de los que se dispone menos información bien por estar comercializado recientemente o porque la información de la que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada, ... por lo que resultan de especial interés en farmacovigilancia.

**Tabla 1. Procedencia de las notificaciones**

Tarjeta Amarilla (TA)	Nº Notificaciones (%)	Tasa x 10 <sup>5</sup> hab.
Médico de hospital	25 (23.4)	1.71
Farmacéutico de hospital	81 (76.6)	5.53
DUE hospitalario	--	--
<b>TOTAL TA hospitalaria</b>	<b>107 (100)</b>	<b>7.24</b>
Médico AP	44 (57.9)	3.00
Farmacia extrahospitalaria	15 (19.7)	1.02
DUE extrahospitalario	3 (4.0)	0.27
Ciudadano	14 (18.4)	0.95
<b>TOTAL TA extrahosp.</b>	<b>76 (100)</b>	<b>5.24</b>
<b>TOTAL Tarjeta Amarilla</b>	<b>183</b>	<b>12.48</b>
<b>TOTAL Ind. Farmacéutica</b>	<b>157</b>	<b>10.71</b>

El total de notificaciones por procedencia es mayor al total de recibidas ya que un mismo caso puede ser notificado por más de un notificador.

La tasa global de notificación para 2016 se establece en 22,52 notificaciones por 100.000 habitantes, 30 puntos por encima de la tasa de notificación de 2015. Durante el año 2016 se han sumado al Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM en la Región, al menos, 36 nuevos notificadores y han participado en el programa un total de 73 profesionales distintos.

En el 76.5% de los casos los profesionales sanitarios prefirieron la notificación electrónica como medio de notificación. La distribución por grupo de edad de las notificaciones recibidas se presenta a continuación.



Las áreas de salud con mayor tasa de notificación son el área IV, seguidas de la VII, VIII, VI e I (ver tabla 2).

**Tabla 2. Distribución geográfica de las notificaciones procedentes de profesionales sanitarios del servicio murciano de salud.**

Área	%	Tasa notificación (x 10 <sup>5</sup> hab)*
I	21.2	12.46
II	10.6	5.48
III	1.3	1.15
IV	13.9	28.62
V	1.3	3.33
VI	23.2	13.48
VII	17.9	15.05
VIII	9.9	14.40
IX	0.7	1.82

La Tasa de notificación se ha calculado en función de la población adscrita a cada Área.

Durante el año 2016 se han cargado en FEDRA un total de 255 casos clasificados como graves (77.3 %), la distribución por criterios de gravedad se resumen en la Tabla 3.

<b>Tabla 3. Clasificación de las notificaciones por criterios de gravedad.</b>	
<b>Criterios de Gravedad</b>	<b>Notificaciones</b>
<b>No Graves</b>	<b>75</b>
<b>Graves</b>	<b>255</b>
Mortal	18
Pone en peligro la vida	31
Preciso ingreso hospitalario	82
Prolonga hospitalización	6
Discapacidad/Incapacidad	21
Anomalías congénitas	0
Medicamento significativo	148

Una notificación clasificada como grave puede incluir a su vez más de uno de los criterios de gravedad.

Las reacciones notificadas más frecuentes estuvieron relacionadas con trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, seguidas de trastornos de la piel y tejido subcutáneo, de tipo gastrointestinal, trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos y las relacionadas con el sistema nervioso. Más del 60% de los medicamentos sospechosos pertenecen a los grupos anatómico-terapéuticos J-Antiinfeciosos (43.72%) y L-Antineoplásicos/Inmunomoduladores (22.60%).

Respecto al conocimiento previo de la asociación fármaco reacción en 58 notificaciones (17.6% del total de casos cargados en FEDRA) el conocimiento previo de la relación fármaco-RAM fue clasificado como poco conocido o desconocido o no incluido en la ficha técnica.

En el centro de farmacovigilancia durante el 2016 se han llevado a cabo otras actividades como:

- Evaluación de la señal de tetrizolina en pediatría, a propósito de la notificación de un caso de hiporrespuesta en un lactante (ver apartado 2 del boletín).
- Organización local y acreditación del "V Seminario de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano", el cual se celebró en Murcia entre el 3 y el 6 de octubre de 2016.
- Participación en la XII Jornada de inspección farmacéutica con el póster titulado "Coordinación entre Farmacovigilancia e Inspección". Salamanca, 22 y 23 de septiembre de 2016.
- Participación en el XXI Congreso de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP) con el póster titulado "Experiencia de una

intervención sobre Farmacovigilancia en los Servicios de Urgencias y Emergencias Sanitarias", Granada 26-28 de octubre de 2016.

- Promoción de la investigación farmacoepidemiológica, a través de BIFAP:

El 27 de mayo de 2016 se organizó en Murcia una jornada para presentar BIFAP como una herramienta para la investigación farmacoepidemiológica a disposición de los investigadores independientes del servicio murciano de salud.

Se ha facilitado un enlace a [www.bifap.org](http://www.bifap.org) desde [murciasalud](http://murciasalud.es), a través de la cual cada médico colaborador puede acceder a BIFAP Express, herramienta que proporciona en tiempo real información de indicadores precalculados sobre utilización de medicamentos mediante análisis de la base de datos BIFAP.

82 médicos y/o pediatras de atención primaria de la Región colaboran en BIFAP, lo que constituye el 6% del total de colaboradores de la base de datos BIFAP a nivel nacional.

- Mantenimiento y gestión del Programa de alertas de farmacovigilancia en atención primaria a través de OMI-AP: se han difundido por esta vía un total de 19 mensajes relacionados con medicamentos (información de seguridad, desabastecimientos, redistribuciones, difusión de boletines...).
- Instalación de un banner con acceso directo a [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es), para facilitar la notificación electrónica de reacciones adversas desde la página principal de [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es).
- Colaboración con el grupo de trabajo: "Criterios de utilización de los inhibidores de proteasa en hepatitis C en la R. de Murcia"
- Apoyo y asesoramiento a la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT) en los distintos grupos de trabajo.
- Participación en el Plan estratégico de Enfermedades Raras a través del grupo de "Prevención y Detección precoz".
- Colaboración con el boletín epidemiológico de la Región de Murcia, mediante la difusión de dos notas breves en el Boletín epidemiológico de marzo y en el boletín epidemiológico de abril de 2016.
- Actualización y mantenimiento de la página web [www.murciasalud.es/ciemps](http://www.murciasalud.es/ciemps).

## 2. TETRIZOLINA EN PEDIATRÍA.

La **tetrizolina** es un derivado adrenérgico de la imidazolina con acción  $\alpha$ -adrenérgica. Se utiliza para aplicación local por su efecto vasoconstrictor en otorrinolaringología (otitis externa) y oftalmología (infecciones del polo anterior del ojo). Como descongestionante nasal se administra a una concentración del 0,1 % en adultos, y en niños está indicada a una concentración del 0,05 %. Por sus características farmacocinéticas puede pasar a la circulación sistémica tras su administración tópica y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. En el prospecto del medicamento se indica como efectos adversos: irritación, dolor, picor y ardor locales.

La obstrucción nasal es un síntoma frecuente en el lactante pequeño que ocasiona dificultad para la alimentación y el sueño. Si bien el tratamiento adecuado consiste en lavados nasales con solución fisiológica, a veces se prescribe la administración intranasal de antiinflamatorios que se presentan en forma de colirios o pomadas asociados a otras sustancias activas.

Está demostrado que la población pediátrica es especialmente susceptible a los efectos a nivel de SNC producidos por los adrenérgicos. La tetrizolina tiene una potente acción vasoconstrictora, y ocasiona midriasis y depresión del sistema nervioso central (SNC), que puede ir desde la somnolencia hasta la depresión respiratoria y el coma.

En literatura son numerosos los casos publicados relacionados especialmente con intoxicaciones con este grupo de medicamentos en población pediátrica, por lo que la FDA en octubre de 2012 lanzó un *warning* de seguridad alertando del riesgo de intoxi-

cación en niños con estos derivados ([FDA Drug Safety Communication: Serious adverse events from accidental ingestion by children of over – thecounter eye drops and nasal sprays. US FDA 25 October 2012](#)).

En AHFS y Meyler's se recuerda que el uso oftálmico o intranasal de tetrizolina ocasionalmente puede causar efectos sistémicos simpaticomiméticos como dolor de cabeza, hipertensión, debilidad, sudoración, palpitaciones y temblores; la sobredosificación puede causar depresión del SNC con somnolencia, disminución de la temperatura corporal, bradicardia, shock (hipotensión, apnea y coma). En pacientes pediátricos la sobredosificación de tetrizolina puede provocar sedación, que puede ir acompañada de sudor profuso, hipotensión o shock. Tetrizolina está contraindicada en menores de 2 años. La solución nasal 0,1% está contraindicada en menores de 6 años y las oftálmicas bajo supervisión de un adulto. Por otra parte la Asociación Española de Pediatría desaconseja su uso en menores de 6 años.

En España podemos encontrar la tetrizolina comercializada como único principio activo o en asociación con otros principios activos en presentaciones oftálmicas y oftálmicas/ópticas. Los medicamentos que contienen solo tetrizolina están excluidos de la financiación pública, y se encuentran como OTC "sin receta médica", mientras que los que se presentan en asociación si están sujetos a prescripción médica. En la siguiente tabla se resume la información de los distintos medicamentos comercializados en España que contienen tetrizolina.

Medicamento	Año Autorización	Receta Médica	FT/Prospecto disponible en CIMA	Advertencias para niños/lactantes
<b>Colicursi Gentadexa</b> (tetrizolina + dexametasona + gentamicina)	1973	Sí	No/Sí	No
<b>Azulina Llorens colirio</b> (tetrizolina + metiltioninio)	1961 (Suspendido enero 2017)	Sí	No/Sí	No
<b>Vasodexa Llorens colirio</b> (tetrizolina + dexametasona)	1961	Sí	Sí/Sí	No
<b>Vispring colirio</b> (tetrizolina)	1990	No	Sí/Sí	Contraindicado en menores de 2 años
<b>Optispring colirio</b> (tetrizolina)	2013	No	Sí/Sí	Contraindicado en menores de 2 años.  Posología niños entre 2 y 6 años: administrar únicamente si la relación beneficio riesgo lo justifica y siempre bajo estricto control médico.

Realizando una búsqueda bibliográfica se observa que la intoxicación por ingestión accidental o sobredosis de derivados de la imidazolina no es rara en niños. También se describen casos de efectos adversos sobre el SNC y cardiorrespiratorios tras la instilación nasal de preparados que contienen tetrizolina en niños de corta edad y recién nacidos.

En el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia se ha recibido un caso de ingreso hospitalario de un lactante tras la administración de unas gotas vía nasal del preparado Colicursi gentadexa, el cual contiene gentamicina, dexametasona y tetrizolina. El paciente, al poco tiempo de la instalación de las gotas, presentó letargia e hiporreactividad. La intoxicación con imidazolina o sobredosificación de tetrizolina cursa con una depresión del SNC, la población pediátrica es especialmente susceptible a ella. Aunque la mayoría de los cuadros evolucionan de forma favorable en las 24 horas se trata de una reacción grave. En la base de datos nacional de Farmacovigilancia (FEDRA) se han identificado 9 notificaciones espontáneas de sospecha de síntomas de depresión del SNC (somnolencia, bradicardia, palidez, letargia) asociados al uso de Colicursi gentadexa en niños (5 de ellos menores de 2 años, 3 con edades comprendidas entre los 2 y los 6 años, y un caso en un paciente de más de 6 años), tanto en la base de datos europea (Eudravigilance), como en la de la OMS (Vigibase) también se recogen casos similares que afectan a niños y lactantes.

Se está procediendo a la actualización de la información de la ficha técnica del citado medicamento, así como de los otros medicamentos que contienen tetri-

zolina y cuya información deba ser actualizada, se trata de medicamentos autorizados en la década de los años 60-70 y para los que se ha solicitado la inclusión de la contraindicación en menores de 2 años y la advertencia de que para niños entre 2-6 años deberá realizarse la prescripción bajo estricto control médico, también la inclusión en el apartado de advertencias y precauciones de información sobre los riesgos en pediatría, así como en el apartado de reacciones adversas.

### Referencias bibliográficas.

- Toxicity due to the use of tyzinehydrochloride. J Pediatr.* 1956;48:157-164.
- Friedman HT: Reactions following use of nasal decongestants. JAMA* 1955; 157:1153
- Thompson RE: Nose-drop intoxication in an infant (letter). JAMA* 1970; 211:123-124.
- Soderman, P, Sahlberg, D, Wiholm, B. CNS reactions to nose drops in small children. Lancet.* 1984;1:573.
- L.M. Mahieuet al. Imidazoline intoxication in children. Eur J Pediatr* 1993;152(11):944-946
- Bucaretschi, F et al. Acute exposure to imidazoline derivatives in children. J Pediatr (Rio J).* 2003;79(6):519-24.
- Moretones Suñol, G. et al. Afectación sistémica en prematuros tras administración intranasal de un colirio de tetrizolina. Ann Pediatr* 2005;63 (4):373
- Lowry JA, Garg U. Serum concentrations in three children with unintentional tetrahydrozoline overdose. Clin Toxicol (Phila).* 2011 Jun;49(5):434-5.
- Vasoconstrictive drugs: poisoning in children. Prescrire International* 2013 ; 22(136) : 72
- Lowry JA. Significance of the imidazoline receptors in toxicology. Clin Toxicol* 2014;52(5):454-469. (Review).

**NOTIFICACIÓN ON LINE  
DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS  
A MEDICAMENTOS**  
[www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

**SUSCRIPCIÓN A BOLETINES**  
[cfvmurcia@carm.es](mailto:cfvmurcia@carm.es)

Para cualquier duda puede dirigirse a:  
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).  
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.  
Teléfono: 968 36 66 45/44 Fax: 968 36 59 40  
e-mail: [cfvmurcia@carm.es](mailto:cfvmurcia@carm.es)  
Dirección: C/ Pinares nº6 bajo 30001—Murcia

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud: [www.murciasalud.es/ciemps](http://www.murciasalud.es/ciemps)

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Francisco Martínez Cánovas, M<sup>a</sup> José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.

ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993