

sensibilidad. La lesión hepática aguda puede ocurrir durante el tratamiento y hasta varias semanas después de finalizado el mismo. No se ha demostrado que la monitorización de la función hepática pueda servir para prevenir o detectar precozmente la lesión hepática.

La incidencia estimada de hepatotoxicidad en los adultos es de 1 caso por cada 10.000 cursos de tratamiento. La frecuencia podría ser inferior en población pediátrica (<16 años), aunque se carece de información apropiada en este segmento de edad. Aunque se han apuntado algunos factores de riesgo (edad superior a 60 años y la duración de tratamiento), en principio todos los pacientes que tomen el medicamento son susceptibles de presentar hepatotoxicidad.

De acuerdo con los datos del Registro realizado en España por el Grupo Español para el Estudio de la Enfermedad Hepática inducida por Medicamentos, la hepatotoxicidad aguda inducida por amoxicilina-ácido clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta. Esto se debe al elevado uso que se realiza de este medicamento, que convierte una reacción adversa de baja frecuencia en un problema de salud pública.

La asociación amoxicilina-ácido clavulánico solo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas. Según los expertos consultados, el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado. En este sentido debe de recordarse que:

- La resistencia adquirida del neumococo (*S. pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.
- Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales y en general no requieren tratamiento antibiótico. Las infecciones causadas por *S. pyogenes* son susceptibles de tratamiento con penicilina V o con amoxicilina. Dado que el *S. pyogenes* no es productor de beta-lactamasas, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia a los antibióticos antes citados y se desaconseja su uso.
- Para conocer el tratamiento empírico adecuado a cada infección según la localización y el patrón epidemiológico en España se recomienda consultar las guías clínicas de las sociedades científicas.

La asociación amoxicilina-ácido clavulánico es un medicamento muy eficaz para las infecciones causa-

das por bacterias habitualmente sensibles a amoxicilina que pueden adquirir resistencia a la misma a través de la producción de beta lactamasas. Por tanto, el uso de amoxicilina-ácido clavulánico debería reservarse para este fin. Cuando se utiliza bajo prescripción médica en las indicaciones apropiadas, la relación beneficio-riesgo de amoxicilina-ácido clavulánico es muy favorable.

Uso de lamotrigina durante el embarazo: riesgos de fisuras orales (ref: 2006/05).-

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad relativos al uso de *lamotrigina* (Lamictal[®], Crisomet[®], Labileno[®], Lamotrigina EFG) durante la gestación.

Las indicaciones autorizadas de *lamotrigina* son el tratamiento de la epilepsia y la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Datos publicados recientemente¹, procedentes de un registro norteamericano de mujeres embarazadas que utilizan medicamentos antiepilépticos (NAAED: *North American Antiepileptic Drug Registry*), sugieren que el uso de *lamotrigina* durante el primer trimestre de gestación podría incrementar el riesgo de fisuras orales (fisura palatina y fisura labial no asociada a fisura palatina).

El registro NAAED ha estimado una prevalencia de fisuras palatinas de 8,9 por 1000 en mujeres tratadas con *lamotrigina* en monoterapia durante el primer trimestre de embarazo. Esta prevalencia se comparó con los datos procedentes del registro BWH² (*Brigham and Women's Hospital-Boston*) como grupo representativo de la población general, en el que se ha estimado una prevalencia de 0,37/1000, obteniéndose un Riesgo Relativo de 24 (RR, IC 95%: 10-57,4). Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la prevalencia global de malformaciones graves entre el registro NAAED y la población de referencia.

Con objeto de confirmar este incremento de riesgo, se han revisado los casos procedentes de otros registros de este tipo procedentes de países europeos, Australia y de estudios publicados en la bibliografía, sin que se haya podido constatar el incremento de riesgo detectado en el registro NAAED. No obstante, se han iniciado nuevos estudios en registros con mayor número de mujeres embarazadas que han

sido tratadas con *lamotrigina* y con otros antiepilépticos.

En consecuencia, la AEMPS, mientras se aportan nuevos resultados de estudios en marcha y siguiendo el principio de precaución considera necesario hacer las siguientes *recomendaciones*:

- El uso de *lamotrigina* durante el embarazo debe realizarse valorando en cada caso individual el balance beneficio-riesgo, utilizando la dosis mínima eficaz y teniendo en cuenta que otros antiepilépticos se han asociado con riesgo de malformaciones congénitas.
- Debe evitarse la supresión o disminución brusca de dosis ya que existe el riesgo de que se presenten nuevas crisis epilépticas con el consiguiente riesgo para la madre y el feto.
- Se debe informar sobre este potencial riesgo a las pacientes que deseen un embarazo y estén en tratamiento con *lamotrigina*, recomendando la planificación adecuada del embarazo con objeto de minimizar el posible riesgo de malformaciones congénitas asociado a este principio activo antiepiléptico.

La AEMPS en coordinación con otras Autoridades Reguladoras europeas ha actualizado la información relativa al uso durante el embarazo, contenida en la ficha técnica de las especialidades con *lamotrigina**.

La AEMPS informará a los profesionales sanitarios en el caso de que los nuevos datos que pueda haber a este respecto así lo aconsejen.

Esta nota informativa también incluye *información directa a las pacientes* que se encuentran en tratamiento con este principio activo y, dada la importancia del mismo y que puede ser también de interés al profesional sanitario para transmitir a sus pacientes, la transcribimos literalmente (ver tabla I).

Referencias:

1. Colmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Birth Defects Research Part A: Clinic Molec Teratol* 2006; 76(5): 318.
2. Nelson K., Holmes L.B. Active malformations surveillance program at Brigham and Women's Hospital in Boston. *N Engl J Med* 1989; 320:19-23.

Tabla I

Información para las pacientes en tratamiento con Lamotrigina

Lamotrigina es un medicamento para el tratamiento de la epilepsia que también puede utilizarse para prevenir episodios depresivos del trastorno bipolar. Se encuentra disponible en España bajo los nombres comerciales Lamictal®, Crisomet®, Labileno® y bajo denominación genérica (EFG).

Recientemente se han publicado algunos datos indicativos de que el uso de este medicamento durante el primer trimestre de embarazo puede asociarse a algunas alteraciones en los recién nacidos como fisura del paladar (el paladar del recién nacido no se ha formado completamente) y del labio (labio leporino: el labio superior está dividido). Estas alteraciones suelen requerir intervención quirúrgica para evitar dificultades en la alimentación del lactante ya que van acompañadas de dificultades para la succión.

Aunque estos datos deben confirmarse con estudios que se han puesto en marcha para conocer con mayor exactitud la aparición de estas alteraciones, la AEMPS considera necesario comunicar esta nueva información a profesionales sanitarios y a pacientes con objeto de que el uso de *lamotrigina* durante el embarazo se lleve a cabo con todas las precauciones posibles.

A la hora de valorar estos nuevos datos debe tenerse en cuenta que otros medicamentos utilizados para las mismas indicaciones que *lamotrigina* pueden incrementar de forma importante el riesgo de malformaciones congénitas.

Por lo tanto, la AEMPS recomienda a las pacientes en tratamiento con *lamotrigina* lo siguiente:

- Consultar con su médico en el caso de que estén o piensen que pueden estar embarazadas con objeto de resolver cualquier duda sobre el tratamiento y los riesgos del mismo.
- No se debe modificar el tratamiento en curso sin consultar previamente con su médico ya que con la supresión del mismo o reducción brusca de la dosis se corre el riesgo de un empeoramiento brusco de la enfermedad que puede perjudicar a la madre y al niño.
- La planificación adecuada del embarazo, con la valoración previa del tratamiento y seguimiento adecuado por su médico, reducirá los posibles riesgos asociados.

Riesgo de alteraciones renales asociadas al uso de tenofovir (ref: 2006/02).-

Tenofovir es un análogo de nucleósido indicado en el tratamiento de la infección por el virus VIH-1 en adultos. Se encuentra comercializado como monofármaco

(Viread®) y en asociación con otro análogo de nucleósido, la emtricitabina (Truvada®).

Asociadas al tratamiento con tenofovir pueden presentarse alteraciones renales (insuficiencia renal –incluyendo casos agudos, tubulopatías– incluyendo síndrome de Fanconi y diabetes insípida nefrogénica).