



Índice

1. Seguridad de los nuevos antiepilépticos.

2. Noticias sobre seguridad de medicamentos

2.1. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes (29 de junio de 2004)

2.2. Hexafluoruro sulfúrico (Sono Vue®): Restricción de las indicaciones terapéuticas por reacciones adversas graves de tipo alérgico y cardiaco (20 de mayo de 2004)

2.3. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso (10 de mayo de 2004)

Seguridad de los nuevos antiepilépticos

1

■ Introducción

La epilepsia se caracteriza por la presencia de crisis convulsivas, que pueden ser de diferentes tipos, y comprende diversos síndromes, aunque no siempre es posible clasificar a los individuos en uno concreto. Se estima que su prevalencia se encuentra en torno a un 5-10 por 1000 y afecta aproximadamente al 3% de la población en algún momento de su vida. Su incidencia varía con la edad y es más alta en niños, desciende en los adultos y vuelve a incrementarse a partir de los 65 años. Aunque la mayoría de los individuos tiene buen pronóstico, se controla con un solo fármaco y en muchos casos remite, hasta un 30% de los pacientes desarrollan epilepsia refractaria y precisan una combinación de fármacos antiepilépticos (AE), e incluso cirugía o implantes¹.

En los últimos años se han introducido varios fármacos antiepilépticos nuevos, que generalmente se emplean como monoterapia de segunda línea o en tratamiento combinado con los fármacos tradicionales (especialmente fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y valproico)². Los nuevos fármacos tratan de ofrecer una alternativa a los pacientes refractarios al tratamiento, y pretenden evitar algunas desventajas de los fármacos clásicos, como las frecuentes interacciones y la necesidad de realizar controles plasmáticos^{3,4}. Ordenados según su fecha de autorización en España (información procedente de la base de datos "Especialidades y Consumo de Especialidades" de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), estos nuevos AE son: vigabatrina (1992), lamotrigina (1993), gabapentina (1995), felbamato (1996), tiagabina (1997), topiramato (1998), oxcarbazepina (2000) y levetiracetam (2000). El uso de felbamato fue inicialmente restringido por presentar importantes problemas de seguridad (anemia aplásica y fallo hepático, principalmente), y desde finales del 2001 no está comercializado en España, debiendo prescribirse como Medicamento Extranjero, previo consentimiento informado del paciente y con un programa de seguimiento especial⁵.

El consumo de los fármacos antiepilépticos creció entre el año 2001 y el 2002 un 10% en envases y un 34% en importe dentro del Sistema Nacional de Salud⁶, destacando la gabapentina que se encuentra entre los fármacos que más han aumentado su consumo en el mismo periodo (40% de incremento en envases). En concreto, en la Comunidad de Madrid entre el año 2002 y el 2004

se ha incrementado el consumo de todos los nuevos AE salvo el de tiagabina y vigabatrina, que además son claramente los menos utilizados tras el felbamato, que únicamente reciben unos 5 pacientes en el momento actual. La gabapentina es también la más utilizada en nuestro ámbito, habiendo aumentado su consumo medio mensual entre 2002 y 2004 un 83% (Figura 1).

Los nuevos AE poseen diversos mecanismos de acción, distintas características cinéticas y dinámicas, y diferentes indicaciones aprobadas⁷, algunas no relacionadas con la epilepsia (Tabla 1), lo que probablemente condiciona formas de utilización y prevalencia de uso muy diferentes⁴. Por tratarse de un conjunto de fármacos tan heterogéneo también existen diferencias en su perfil de seguridad, que en algunos de ellos todavía no está bien establecido.

El presente artículo revisa algunas de las reacciones de este grupo de fármacos, mediante el análisis de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas con los antiepilépticos más recientemente comercializados recogidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

■ Material y métodos

El Programa permanente de Farmacovigilancia en España se basa en la notificación por parte de los profesionales sanitarios de las sospechas de reacciones adversas que observan. Esta información es evaluada en los Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) e incorporada a la base nacional FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). Las reacciones adversas se codifican siguiendo el diccionario de términos de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud. En cada notificación puede haber más de un fármaco sospechoso de haber producido la reacción, o de producirla mediante una interacción, y fármacos que aunque han sido administrados previamente a la aparición de la reacción no se consideran sospechosos. Los técnicos de los Centros le asignan un nivel de gravedad, considerando graves los casos que han puesto en peligro la vida del paciente, han producido muerte, incapacidad permanente, provocado ingreso hospitalario o prolongación del mismo, malformaciones congénitas, y además aquellos casos que no cumpliendo los criterios anteriores se consideran clínicamente relevantes.

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Dirección General de Farmacia y P.S.

P.º Recoletos, 14 - 2.ª Planta - 28001 MADRID
Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18
Correo Electrónico cfv.cmi@salud.madrid.org
<http://www.madrid.org/sanidad/farmacia/farmacovigi/marcos/fffarma.htm>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil-López Oliva. Carmen Ibáñez Ruiz

Tabla 1.
Indicaciones autorizadas de los nuevos antiepilépticos según consta en Ficha Técnica

FÁRMACO	PACIENTES	EPILEPSIA		OTRAS INDICACIONES
		Monoterapia	Terapia combinada	
Gabapentina	Adultos (>12 años)	A	A	Dolor neuropático
	Niños (3-12 años)	---	A *	
Lamotrigina	Adultos	A,B,C	A,B,C	Trastorno bipolar (prevención de episodios depresivos)
	Niños	---	A,B,C	
Levetiracetam	Adultos	---	A	
	Niños	---	---	
Oxcarbazepina	Adultos	A	A	
	Niños > 6 años	A	A	
Tiagabina	Adultos (>12 años)	---	A	
	Niños	---	---	
Topiramato	Adultos	D	A,B,C	Migraña
	Niños >2 años	D (>11 años)	A,B,C	
Vigabatrina	Adultos	---	A	
	Niños	E		

A = Crisis parciales con o sin generalización secundaria. A * = Crisis parciales complejas o con generalización secundaria; no utilizar en cuadros simples. B = Crisis primarias generalizadas tónico-clónicas. C = Crisis asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut. D = Epilepsia de reciente diagnóstico. E = Síndrome de West

Se han analizado las notificaciones espontáneas (comunicadas directamente mediante tarjeta amarilla, a través de los titulares de la autorización de comercialización o recogidas de casos publicados y no comunicados previamente) cargadas en FEDRA hasta el 8 de Junio de 2004. Se han seleccionado aquéllas en las que estuviera como sospechoso alguno de los siguientes principios activos: felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, oxcarbazepina, topiramato y vigabatrina. Para los distintos órganos y reacciones adversas se ha comparado la odds ratio de notificación de cada uno de los fármacos frente al resto de nuevos antiepilépticos, con su intervalo de confianza al 95%⁸, con el fin de evaluar aquellas asociaciones desproporcionadamente altas (límite inferior de la OR>1).

Resultados

Se han cargado en FEDRA 658 notificaciones en las que un nuevo AE es sospechoso de producir una reacción adversa; en 12 de ellas figura más de un nuevo AE como sospechoso. En ellas constan 560 diferentes asociaciones de nuevos AE- reacción adversa, 270 (48,2%) no aparecen descritas en sus correspondientes Fichas Técnicas. Doscientas noventa y nueve (45,4%) fueron consideradas graves, 165 (25,1%) originaron ingreso o prolongación de la hospitalización y 11 (1,7%) casos fueron mortales. En la Figura 2 están reflejadas las notificaciones por año de la reacción y fármaco.

Se han notificado en 383 (58,7%) mujeres; en 5 notificaciones no figuraba el sexo. La edad constaba en 640 notificaciones; excluidas las notificaciones de 4 malformaciones congénitas, la edad media de los pacientes era de 38,8 años (DE 22,3) y la mediana de 37 (P₂₅ 20, P₇₅ 56), oscilando entre 6 meses y 97 años.

En el análisis global por órganos los más frecuentemente afectados son: piel y anejos (176 notificaciones), sistema nervioso (156), psiquiátricos (123), trastornos generales (118) y sentidos especiales (98). El perfil de reacciones adversas es diferente entre los distintos fármacos tal y como se observa en las Figuras 3 y 4, por lo que a continuación revisaremos las principales sospechas de reacciones adversas con cada fármaco.

FELBAMATO

El felbamato figura como fármaco sospechoso en 15 notificaciones, 7 (47%) en mujeres; la edad media era de 17,9 años (DE 11,1), rango (4-36). Seis (40%) notificaciones fueron consideradas graves, 5 (33,4%) originaron ingreso o prolongación de la hospitalización y ninguna fue mortal. En una de ellas la reexposición fue positiva. En 13 de las 15 notificaciones (87%) hay al menos otro fármaco antiepiléptico concomitante.

Existe una desproporción en las sospechas de reacciones adversas hematológicas con felbamato respecto al grupo, con 4 (27%) notificaciones, OR 4,1 (1,3-13,2), en las que se comunican 2 granulocitopenias, 2 trombocitopenias, 1 leucopenia y 1 linfadenopatía. Hay 5 (33%) notificaciones cutáneas OR 1,4 (0,5-4,1) y otras 5 (33,3%) de sistema nervioso, OR 1,6 (0,6-4,8), aunque ninguno está desproporcionadamente representado, teniendo en cuenta que son los órganos más afectados dentro del grupo. A nivel de reacción adversa destaca el empeoramiento de las convulsiones con 3 (20%) notificaciones, OR 26,5 (5,9-118,8).

GABAPENTINA

En 116 notificaciones figura como fármaco sospechoso la gabapentina, 74 (63,8%) en mujeres; la edad media era de 54,21 años (DE 19,5), rango (6-97). Fueron consideradas graves 25 (21,6%), 14

(20,0%) originaron ingreso o prolongación de la hospitalización y 2 fueron mortales (1,7%). En 2 notificaciones existió reexposición positiva.

Por órganos destaca la afectación del sistema nervioso con 40 (34%) notificaciones, OR1,9 (1,3-3,0) y del cardiovascular con 10 (9%) notificaciones, OR 2,6 (1,2-5,7). Entre las sospechas de reacciones adversas notificadas destacan: mareo/vértigo 28(24%) OR 7,2 (4,0-13,0), somnolencia 13 (11%) OR 3,7 (1,8-7,7), cefalea 8 (7%) OR 2,4 (1,0-5,8), náuseas 8 (7%) OR 2,8 (1,1-6,8), temblor 5 (4%) OR 4,8 (1,4-17,0), impotencia 4 (3%) OR 9,6 (1,7-53,3) y aumento de peso 3 (2,6%) OR 14,3 (1,5-139,3).

LAMOTRIGINA

La lamotrigina figura como fármaco sospechoso en 204 notificaciones, 136 (67,0%) en mujeres, siendo la edad media de 34 años (DE 20,6), rango (2-82). Fueron consideradas graves 96 (47,1%), 73 (35,8%) originaron ingreso o prolongación de la hospitalización y 6 fueron mortales (2,9%). En 6 notificaciones existió reexposición positiva (2,9%).

El órgano más frecuentemente afectado es piel y anejos con 116 (57%) notificaciones OR 8,7 (5,9-12,8), seguido de trastornos generales con 47 (23%) OR 1,6 (1,1-2,4), hematológicos con 34 (17%) OR 3,8 (2,1-6,6), hepáticos con 14 (7%) OR 2,2 (1,0-4,6) y del aparato reproductivo en mujer con 7 (3%) OR 5,3 (1,4-20,9).

Se han recibido 71 (35%) notificaciones de erupciones (eritematosa, maculopapular, purpúrica, vesicular y ampollosa) OR 7,3 (4,6-11,6), 18 de síndrome de Stevens-Johnson, 15 de necrolisis epidérmica, 3 de eritema multiforme y 1 de eritema exudativo. De las 37 notificaciones en las que se comunicaba síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica, eritema multiforme o eritema exudativo, 31 (84%) eran mujeres, proporción mayor que en el resto de pacientes con lamotrigina (chi² 5,9 p=0,01). La mediana de edad en este grupo era de 23 años, con un rango de 3-82 años. Se pudo calcular la latencia en 27 casos, oscilando desde el mismo día de iniciar el tratamiento hasta los 160 días, con una mediana de 20 días.

Se han notificado 4 agranulocitosis OR 9,1 (1,0-81,6) y además 3 pancitopenias y 1 anemia aplásica, que son las únicas anemias aplásicas y pancitopenias comunicadas con este grupo de fármacos. Existen también 14 (6,9%) notificaciones de linfadenopatías, OR 16,7 (3,8-74) y 26 (12,8%) de fiebre OR 5,9 (2,9-12,2). De las 14 alteraciones hepáticas, 3 son insuficiencia hepática, 3 hepatitis, 1 lesión hepatocelular y el resto son aumentos de enzimas hepáticas; 11 se consideraron graves.

De las 116 notificaciones en las que existían alteraciones dermatológicas, en 25 además había fiebre, en 21 afectación hematológica, en 13 linfadenopatías y en 11 afectación hepática. En 14 notificaciones existía afectación dermatológica, hematológica y fiebre, y en 6 dermatológica, hepática y fiebre. En 7 notificaciones figuraba afectación hematológica y hepática, pero no cutánea.

También se notifica en proporción mayor al conjunto de nuevos AE el empeoramiento de convulsiones 6 (2,9%), OR 4,6 (1,1- 18,4).

LEVETIRACETAM

En 9 notificaciones figura levetiracetam como fármaco sospechoso, 6 (67%) en mujeres; la edad media era de 38,9 años (DE 18,0), rango (28-45). Siete (78%) fueron consideradas graves, 4 (44%) originaron ingreso o prolongación de la hospitalización y ninguna fue mortal. En ninguna notificación consta que existiera reexposición positiva.

Por órganos, las más frecuentes son las sospechas de reacciones adversas psiquiátricas (4), seguidas de las gastrointestinales (3) y del sistema nervioso (3). En las 9 notificaciones se comunican 12 reacciones diferentes, no repitiéndose ninguna de ellas.

OXCARBAZEPINA

En 78 notificaciones figura la oxcarbazepina como fármaco sospechoso, 45 (57,7%) en mujeres; la edad media fue de 46,8 años (DE 26,4), rango (3-94). Fueron consideradas graves 51 (65,4%), 32 (41,1%) originaron ingreso o prolongación de la hospitalización y ninguna fue mortal. En 2 de ellas (2,6%) consta que existió reexposición positiva, una de ellas después de una primera exposición a carbamazepina.

Por órganos la afectación más frecuente es la cutánea con 22 (28,2%) notificaciones, aunque la desproporción no es significativa probablemente por el elevado número de reacciones adversas dermatológicas con lamotrigina, seguida de las alteraciones endocrino-metabólicas con 19 (24,4%) notificaciones OR 9,5 (4,8-19) y del sistema nervioso con 19 (24,4%) notificaciones, con proporción no diferente al resto de nuevos AE. También destaca el aparato cardiovascular con 8 (10,3%) notificaciones, OR 3,0 (1,3-7,1), la mayor parte de ellas arritmias (2 bloqueos AV, 1 bloqueo de rama, 1 Stokes-Adams y 1 torsade des pointes).

Entre las sospechas de reacciones adversas notificadas se encuentran 15 (19,2%) hiponatremias OR 137,9 (18,0-1.061,0), además de 1 síndrome de secreción inadecuada de ADH. Se han notificado también fiebre 9 (11,5%) OR 2,57 (1,2-5,7), urticaria 3 (3,8%) OR 4,6 (1,1-19,6) y convulsiones 5 (6,4%) OR 4,4 (1,4-13,3).

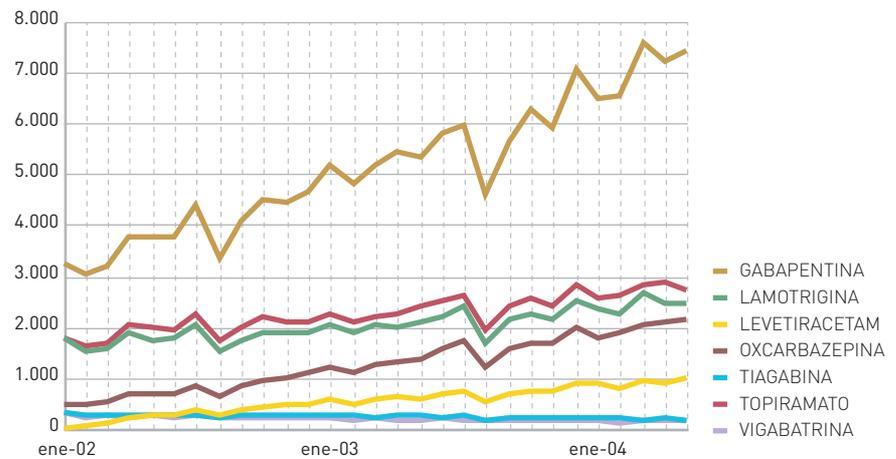
TIAGABINA

En 11 notificaciones figura la tiagabina como fármaco sospechoso, 5 (45%) eran mujeres; la edad media fue de 41,4 años (DE 25,6), rango (3-81). Tres (27%) notificaciones fueron consideradas graves, 2 (18%) originaron ingreso o prolongación de la hospitalización y ninguna fue mortal. En ninguna de ellas consta que existiera reexposición positiva.

De las 11 comunicaciones con tiagabina como fármaco sospechoso, destaca que en 9 (82%) existe afectación del sistema nervioso OR 15,3 (3,3-71,6) y en 8 (73%) alteraciones psiquiátricas OR 12,3 (3,2- 47,2). Se han notificado 2 amnesias, 2 ataxias, 2 con dificultad de concentración, 2 psicosis, 2 con temblor, 1 agresividad y 1 delirio.

Figura 1.

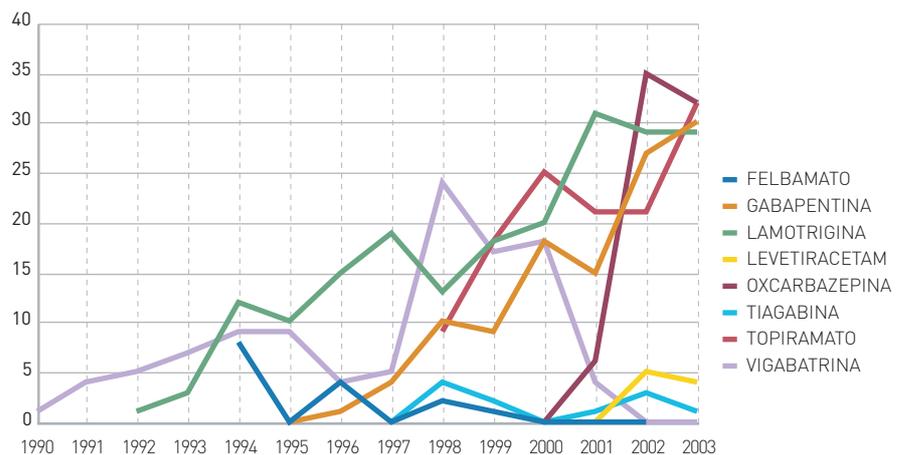
Evolución del consumo de nuevos antiepilépticos en pacientes/mes en la Comunidad de Madrid (enero 2002 - mayo 2004)



Fuente: FarmMadrid, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. Pacientes/mes calculados mediante DDD (Dosis Diaria Definida)

Figura 2.

Número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas por año de la reacción y fármaco



TOPIRAMATO

El topiramato figura como fármaco sospechoso en 130 notificaciones, 71 (55,0%) en mujeres; la edad media fue de 33,3 años (DE 19,5), rango (3-94). Fueron consideradas graves 96 (47,7%) notificaciones, 26 (20,0%) originaron ingreso o prolongación de la hospitalización y 4 (3,1%) fueron mortales. En 2 (1,5%) notificaciones consta que existió reexposición positiva.

Por órganos, las más notificadas son las sospechas de reacciones adversas psiquiátricas con 41 (31,5%) OR 2,5 (1,6- 3,9), seguidas de alteraciones del sistema nervioso con 36 (27,7%) y trastornos generales con 31 (23,8%). Dentro de las alteraciones psiquiátricas las más frecuentes son: psicosis (9), amnesia (8) nerviosismo (6), somnolencia (6), alucinaciones (5) ansiedad (4) y dificultad de concentración (3). Respecto al sistema nervioso destacan: trastorno del habla con 6 (4,6%) OR 3,2 (1,1-9,2) y parestesias con 7 (5,4%) OR 10,0 (2,5-39,1), y como trastornos generales anorexia 9 (6,9%) OR 13,0 (3,5-48,8) y pérdida de peso 7 (5,4%) OR 6,0 (1,9-19,1).

Resulta desproporcionadamente elevada, respecto al conjunto de nuevos antiepilépticos, la notificación de alteraciones del sistema nervioso autónomo con 16 (12,3%) notificaciones OR 5,2 (2,5-10,9).

Existen 17 comunicaciones de sudoración disminuida, las únicas notificadas con nuevos AE, y 15 de hipertermia OR 34,3 (7,7-152,1). También es desproporcionadamente alta, respecto al conjunto de nuevos antiepilépticos, la notificación de alteraciones del aparato urinario 8 (6,2%) OR 2,8 (1,1-7,1). Entre ellas destacan 3 casos de litiasis renal, los únicos comunicados con nuevos AE.

Es frecuente la afectación de los órganos de los sentidos con topiramato 16 (12,3%), después de vigabatrina éste es el fármaco del grupo con mayor número de reacciones adversas oculares. Sin embargo, el estadístico de desproporción no es significativo por el altísimo número de notificaciones con vigabatrina. Con topiramato existen 6 notificaciones de miopía y 2 de glaucoma, las únicas alteraciones de este tipo comunicadas con los nuevos AE.

VIGABATRINA

En 107 notificaciones figura la vigabatrina como fármaco sospechoso, 44 (42,3%) en mujeres; la edad media era de 34 años [DE 19,2] con un rango de 6 meses a 74 años. Fueron consideradas graves 55 (51,4%) notificaciones, 15 (14,0%) originaron ingreso o prolongación de la hospitalización y ninguna fue mortal. En una de ellas (0,9%) consta que existió reexposición positiva.

La afectación más frecuente es la de los órganos de los sentidos en 58 (54,2%) notificaciones OR 15,1 (9,2-24,9), seguido de alteraciones psiquiátricas 41 (38,3%). Los defectos del campo visual en 46 (43,0%) OR 414,8 [56,2- 3.060,9] son la afectación ocular más frecuente seguidos de visión anormal con 13 (12,1%) OR 5,3 [2,4-11,6] y escotomas con 2 (1,9%).

También se recibieron 10 (9,3%) notificaciones de psicosis OR 4,0 (1,7-9,2).

Discusión

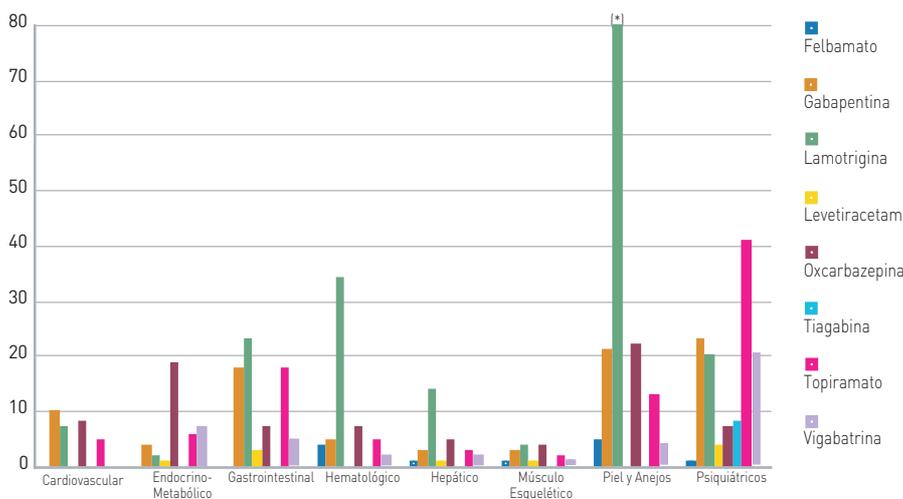
Las alteraciones más frecuentemente comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia asociadas a nuevos antiepilépticos son las que afectan al sistema nervioso y las psiquiátricas, posiblemente en relación con su actuación a nivel de neurotransmisores, aunque en muchos de ellos su mecanismo de acción es parcialmente desconocido. Aunque en el perfil global las reacciones cutáneas son las más frecuentes esto es debido al elevado número de estas alteraciones con lamotrigina.

Pese al escaso número de notificaciones con felbamato (15), probablemente en relación con su mínimo consumo, las reacciones notificadas se corresponden con el perfil de seguridad conocido para el fármaco, destacando los problemas hematológicos que junto con las alteraciones hepáticas condicionaron su restricción de uso. Sólo existe una notificación de afectación hepática, quizá porque las estrictas condiciones de seguimiento establecidas en estos pacientes permitan su detección precoz. También es conocida la posibilidad de empeoramiento de las convulsiones⁹.

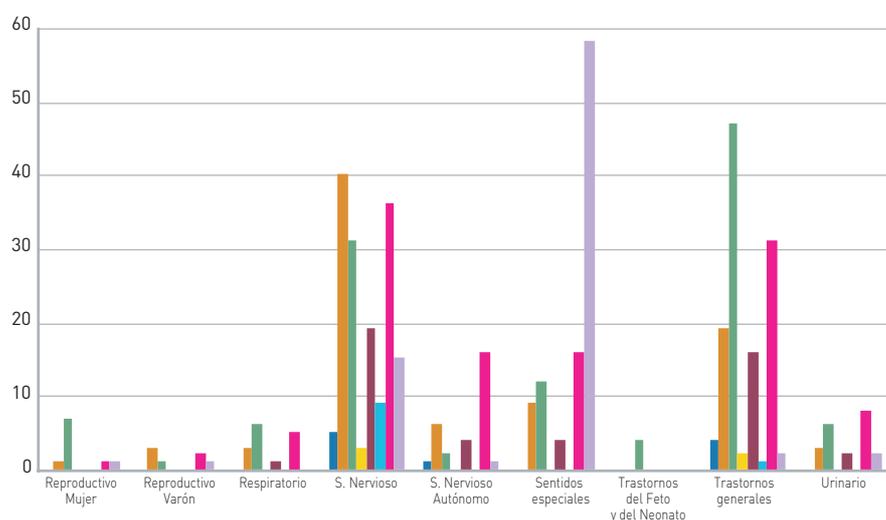
En los últimos años se ha producido un importante incremento de las notificaciones con gabapentina; en el año 2003 existen tres veces más que en 1998 o 1999 (Figura 2). Esto puede estar en relación con el consumo cada vez mayor de este fármaco⁶, quizá debido a la autorización de la indicación de dolor neuropático. Este patrón de uso posiblemente algo diferente a los demás, podría justificar que la media de edad en las notificaciones con gabapentina sea la más alta del grupo. Las reacciones más notificadas con gabapentina se corresponden con alteraciones del sistema nervioso, seguidas de psiquiátricas y cutáneas, sólo el 22% eran graves y todas aquellas en las que existía una notificación desproporcionadamente alta eran conocidas y estaban reflejadas en la Ficha Técnica⁷.

Figuras 3 y 4.

Número de notificaciones por fármaco y órgano afectado



(*): Lamotrigina tiene 116 notificaciones de piel y anejos



Más de la mitad de las reacciones adversas con lamotrigina son cutáneas, con una alta proporción de graves y asociadas a fiebre y/o alteraciones hematológicas y/o hepáticas que sugiere una elevada frecuencia de síndrome de hipersensibilidad. Es conocido que las erupciones con lamotrigina son muy frecuentes, afectando según la Ficha Técnica, a más de un 10% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Suelen aparecer en las primeras 8 semanas de tratamiento y desaparecer al retirar el fármaco. El riesgo de presentar erupción se asocia a la administración de dosis iniciales elevadas de lamotrigina y a la administración concomitante de ácido valproico. Con una frecuencia entre 1/1.000 y 1/10.000 aparecen reacciones graves, con riesgo potencial para la vida, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica⁷. El riesgo de erupciones cutáneas graves es mayor en niños⁷ y, aunque no aparece en la Ficha Técnica, en el SEFV se detecta un porcentaje mayor de notificaciones de cuadros graves cutáneos en mujeres. Además, la erupción cutánea también se ha comunicado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos, incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y alteraciones hematológicas (incluso agranulocitosis) y hepáticas. Por estos

motivos, ante la aparición de una erupción en un paciente en tratamiento con lamotrigina, independientemente de su edad, se debe realizar rápidamente una evaluación y retirar la lamotrigina inmediatamente a menos que, de una forma clara, la erupción no esté relacionada con el fármaco⁷.

El levetiracetam y la oxcarbazepina se comercializaron en el mismo año, pero mientras que con levetiracetam se han recibido 9 notificaciones, con oxcarbazepina han sido 78. Esto podría explicarse porque el consumo de oxcarbazepina es superior al de levetiracetam, si bien este último ya supera al de tiagabina, vigabatrina y felbamato. Asumimos que, tal y como ocurre con gabapentina, la proporción de consumo del resto de nuevos antiepilépticos es similar a nivel nacional que en la Comunidad de Madrid, que es de donde disponemos de información actualizada. Aunque oxcarbazepina se consume menos que gabapentina, topiramato y lamotrigina, lleva menos tiempo comercializada, lo que podría justificar la mayor notificación en los últimos años con este fármaco. Sin embargo, cabe destacar que un 65% de sus notificaciones se consideraron graves, aunque todas las notificadas en una proporción mayor que con el resto de nuevos AE eran conocidas⁷.

La aparición de hiponatremia con oxcarbazepina, detectada en este análisis como desproporcionadamente alta, está descrita en su Ficha Técnica, y en ella se indica que generalmente se normaliza cuando se reduce la dosis, se interrumpe el tratamiento o se trata al paciente de manera conservadora. Por tanto, en pacientes con un trastorno renal preexistente asociado con niveles bajos de sodio, y en los que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que reducen los niveles de sodio (diuréticos, desmopresina) así como con AINEs, se recomienda medir los niveles séricos de sodio antes de iniciar el tratamiento, a las dos semanas aproximadamente, y luego a intervalos mensuales durante los 3 primeros meses, o con mayor frecuencia si así lo aconseja la situación clínica. Estos controles también deben realizarse en los pacientes que estando con oxcarbazepina inicien tratamiento con medicamentos que disminuyan los niveles de sodio y debe prestarse especial atención en los ancianos. En los pacientes con insuficiencia cardíaca y fallo cardíaco se debe controlar el peso regularmente, y en caso de retención de líquidos o empeoramiento de la enfermedad cardíaca deben controlarse los niveles de sodio sérico, así como en general si se producen síntomas clínicos que sugieran una hiponatremia durante el tratamiento⁷.

Aunque están descritas las arritmias con oxcarbazepina, y en concreto los trastornos de la conducción⁷, en el SEFV se ha recibido un caso de *torsade des pointes*, que no aparece reflejado en Ficha Técnica.

Existen pocas notificaciones con tiagabina (11), en lo que podría influir su escaso consumo. Sin embargo, pese al escaso número de casos sí parece existir un predominio de las reacciones adversas psiquiátricas y del sistema nervioso.

En los últimos años se ha recibido un número similar de notificaciones con topiramato que con gabapentina, aunque la gabapentina se consume más que el topiramato⁶; esto podría justificarse porque el topiramato lleva menos tiempo en el mercado, lo que podría condicionar que se notificase más con él.

Respecto a las notificaciones de miopía y glaucoma con topiramato, conviene recordar que existe un síndrome conocido⁷ en pacientes que están recibiendo este fármaco, consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado, comunicado tanto en adultos como en niños. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular, que generalmente se presenta en el primer mes de tratamiento. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular y aumento de la presión ocular, pudiéndose acompañar o no de miadriasis. La alteración estructural que da origen a este cuadro es un edema supraciliar, que provocaría un desplazamiento anterior de cristalino e iris, causando glaucoma secundario de ángulo cerrado y alteraciones en el índice de refracción. Por tanto, en caso de aparición de alteraciones visuales y/o oculares en pacientes con topiramato, se reco-

mienda la rápida retirada del mismo, realizar una valoración y control clínico adecuados y en caso necesario adoptar las medidas apropiadas para reducir la presión intraocular⁷.

También está descrito con topiramato un incremento del riesgo de formación de cálculos renales (se notificaron 3 casos de litiasis renal), especialmente en aquellos pacientes con predisposición a la nefrolitiasis o en tratamiento concomitante con otros medicamentos que favorezcan su aparición. Por ello, se recomienda informar a los pacientes de la importancia de mantener una hidratación adecuada durante el tratamiento con topiramato, especialmente ante situaciones que conlleven mayores pérdidas de líquidos (como el ejercicio o la exposición a altas temperaturas)⁷.

La oligohidrosis es una reacción adversa conocida con topiramato, especialmente en niños, a través de la experiencia postcomercialización, y figura en la Ficha Técnica con una frecuencia <1/1.000⁷. Sin embargo, la hipertermia, que podría encontrarse en relación con problemas de sudoración, no está descrita como tal en Ficha Técnica.

En mayo de 2000 la Agencia Española del Medicamento emitió una nota referente a los defectos del campo visual con vigabatrina, en la que se insistía en la importancia de someter a los pacientes a exámenes oftalmológicos cada 6 meses a lo largo de todo el tratamiento, con objeto de detectar precozmente alteraciones en la campimetría y evitar que llegaran a ser sintomáticos. Es posible que el seguimiento de estas recomendaciones, al facilitar un diagnóstico más precoz de los defectos del campo visual, que no llegarían a producir clínica, sea la causa de la brusca disminución de notificaciones con vigabatrina a partir del año 2000 (Figura 2), aunque no explicaría la no notificación de otro tipo de reacciones adversas. Esta disminución de notificaciones también podría estar en relación con la escasa utilización de este fármaco, pero siendo su consumo muy similar al de tiagabina, esta última tiene un número de notificaciones mayor y más constante en el mismo periodo, si bien su comercialización es más reciente.

El presente estudio pretende detectar diferencias en el perfil de seguridad entre los distintos fármacos del grupo de nuevos AE. Por tanto, si existiera algún efecto compartido por todos ellos, no se habría podido detectar; es el caso de la ataxia, reacción adversa conocida para todos los fármacos del grupo de la que se han recibido en total 19 notificaciones distribuidas proporcionalmente entre todos ellos.

Aunque casi la mitad de las asociaciones de reacciones adversas-nuevos AE no aparecían descritas en su correspondiente Ficha Técnica, el bajo número de notificaciones recibidas con cada una de ellas no ha permitido detectar más desproporcionalidades, lo que de nuevo pone de manifiesto la importancia de notificar todas las sospechas de reacción adversa al Sistema Español de Farmacovigilancia, máxime si ésta es grave, desconocida o afecta a un fármaco de reciente introducción en el mercado.

Bibliografía

1. Epilepsy: The diagnosis and management of epilepsy in children and adults. NICE guideline. Second Draft for Consultation, March 2004 (fecha consulta: Julio 2004). http://www.nice.org.uk/pdf/Epilepsy_Fullguideline_2ndcons_2nd_draft.pdf
2. Newer drugs for adults with epilepsy. National Institute for Clinical Excellence. Appraisal Consultation Document. (fecha consulta: Julio 2004). <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=76382>
3. Mateos F. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la epilepsia. Inf Ter Sist Nac Salud 1999;23:104-110. (fecha consulta: Junio 2004). <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>
4. Saiz RA. Antiepilepticos: Aportación de los nuevos fármacos. Inf Ter Sist Nac Salud 2004;28:33-40. (fecha consulta: Junio 2004) <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>
5. Circular 8/96 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo. Reglamentación específica para la prescripción, dispensación y utilización de Taloxa.
6. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2002. Inf Ter Sist Nac Salud 2004;28:50-53. (fecha consulta: Junio 2004). <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>
7. Fichas Técnicas de los medicamentos (fecha consulta: Junio 2004), en: <http://sinaem.agedmed.es:83/presentacion/principal.asp>
8. Puijenbroek EP et al. A comparison of measures of diproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2002; 11:3-10.
9. Felbatol®. Physicians' Desk Reference. Versión electrónica Micromedex Health Care Series 2004, Vol 121.

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes (29 de junio de 2004)

2.1.

Recientemente se ha tenido conocimiento de casos de ideación suicida en niños y adolescentes con depresión tratados con paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), lo que ha motivado que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos haya revisado la eficacia y seguridad de paroxetina en este grupo de población. Este Comité concluyó que la relación beneficio-riesgo de paroxetina era desfavorable para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, ya que los datos de los ensayos clínicos no demuestran eficacia y sugieren un aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida.

Aunque ninguno de los ISRS disponibles en España tiene autorizada la indicación en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, los datos disponibles sugieren que estos medicamentos son prescritos a este grupo de población. Por ello, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en su reunión del 16 de junio pasado, ha procedido a evaluar el balance beneficio-riesgo de los ISRS en el tratamiento de los trastornos depresivos en niños y adolescentes.

El CSMH concluyó que los datos disponibles no avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, por lo que la AEMPS considera necesario recordar que los ISRS no deben de ser utilizados en este grupo de población.

Además de la evaluación realizada por el CHMP para paroxetina en esta indicación (<http://www.emea.eu.int/htms/human/referral/list.htm>), se ha publicado recientemente un metaanálisis en la revista *The Lancet*, en el que se analizan los datos procedentes de ensayos clínicos, publicados y no publicados, que evaluaron la eficacia de los ISRS y de venlafaxina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Se incluyeron 11 ensayos clínicos (6 no publicados y 5 publicados) que evaluaron la eficacia de citalopram, fluoxetina, paroxetina, setralina y venlafaxina en esta indicación.

Concretamente, los datos del metaanálisis indican lo siguiente en relación con los ISRS disponibles en España:

- Citalopram, paroxetina y sertralina no presentan una eficacia diferente a placebo a las 8 o 12 semanas de tratamiento, y en cambio sugiere un

aumento del riesgo de ideación o comportamiento suicida. Venlafaxina no muestra una eficacia superior a placebo tras 8 semanas de tratamiento, mientras que la incidencia de ideación o comportamiento suicida fue superior que para placebo.

- Los resultados de dos ensayos clínicos con fluoxetina incluidos en este metaanálisis, muestran una eficacia ligeramente superior a placebo sin que se encontraran diferencias en el riesgo de ideación o comportamiento suicida. Actualmente se está recabando más información acerca de la eficacia y seguridad de fluoxetina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, por lo que es prematuro establecer una conclusión definitiva acerca de su relación beneficio-riesgo.

- En relación con fluoxamina y escitalopram, no se dispone de estudios realizados en esta indicación terapéutica.

La AEMPS procederá a actualizar las fichas técnicas de los ISRS, incluyendo información sobre el riesgo de ideación o comportamiento suicida en niños y adolescentes, haciendo énfasis en que no se recomienda el uso de ISRS en el tratamiento de la depresión en este grupo de población.

Hexafluoruro sulfúrico (Sono Vue®): Restricción de las indicaciones terapéuticas por reacciones adversas graves de tipo alérgico y cardíaco (20 de mayo de 2004)

2.2.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el marco de un procedimiento coordinado con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos y con el resto de las Agencias de los Estados Miembro de la Unión Europea, ha procedido a modificar de forma urgente la información incluida en la ficha técnica y prospecto de la especialidad farmacéutica Sono Vue® (hexafluoruro sulfúrico).

Sono Vue® es un medio de contraste, autorizado en Europa en el año 2001 y comercializado en España en enero de 2002, para el diagnóstico por

imagen del aparato cardiovascular en pacientes en los que el estudio sin un aumento en la resolución del contraste no es concluyente.

En la revisión de los datos de seguridad de Sono Vue® se han detectado casos graves de reacciones anafilactoides y cardiovasculares, estas últimas fundamentalmente en pacientes sometidos a ecocardiografía. Debido a ello, se han adoptado las siguientes medidas, mientras se realiza una valoración más detallada del balance beneficio/riesgo de este medio de contraste:

- Sono Vue® no debe de utilizarse en ecocardiografía.

- Sono Vue® está contraindicado en pacientes con enfermedad coronaria preexistente, insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca de clase III y IV o en aquellos pacientes con alteraciones graves del ritmo cardíaco.

- Sono Vue® puede seguir utilizándose en el diagnóstico por imagen no cardiológico (ecodoppler de macro y microvasculatura) de vasos sanguíneos, mamas e hígado.

- Aquellos pacientes a los que se les administre Sono Vue®, deben de permanecer bajo vigilancia médica durante al menos 30 minutos después de la administración del preparado.

Las reacciones graves detectadas que han motivado estas medidas incluyen, entre otros síntomas, hipotensión severa, bradicardia, fallo cardíaco e infarto agudo de miocardio; tres de ellas tuvieron un desenlace mortal y ocurrieron en pacientes con enfermedad coronaria grave preexistente. En el resto, los pacientes se recuperaron tras recibir

tratamiento con corticoides y antihistamínicos, siendo necesario administrar en algunos casos agentes simpaticomiméticos, expansores del plasma y aporte de oxígeno. Las reacciones se presentaron inmediatamente después de la administración de Sono Vue® y probablemente representan una reacción de tipo idiosincrásico y por tanto su aparición es difícil de predecir. En consecuencia, es importante vigilar a los pacientes tras la administración de Sono Vue®, teniendo al alcance las medidas de reanimación y los medicamentos necesarios para tratar estos cuadros.

Se adjunta a esta nota informativa la ficha técnica actualizada de Sono Vue®, en la que se puede consultar información más detallada sobre sus nuevas condiciones de uso. También se puede consultar más información en la página web de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos: <http://www.emea.eu.int/hmts/human/press/pus.htm>.

Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso (10 de mayo de 2004)

2.3.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), órgano asesor de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha evaluado la información disponible sobre la eficacia y seguridad de risperidona en pacientes ancianos con demencia. En esta evaluación han participado representantes de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Sociedad Española de Neurología y Sociedad Española de Psiquiatría.

El CSMH considera suficientemente probado que risperidona aumenta el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes ancianos con demencia. En otras poblaciones, en cambio, no se ha constatado este incremento de riesgo. Por ello, el CSMH concluye que el balance beneficio-riesgo de risperidona en pacientes con demencia sólo es favorable en el tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos severos que no respondan a otras medidas y para los que se hayan descartado otras etiologías, manteniendo el tratamiento durante el menor tiempo posible. No existen datos que permitan descartar o confirmar el riesgo de episodios isquémicos cerebrales para el resto de fármacos antipsicóticos diferentes a risperidona u olanzapina (en relación a esta última, véase la nota informativa 2004/03).

El tratamiento con risperidona se asocia a un aumento del riesgo de episodios cerebrales isquémicos en pacientes con demencia, algunos de ellos con desenlace mortal. Los datos procedentes de seis ensayos clínicos controlados frente a

placebo de 12 semanas de duración, realizados en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de demencia, muestran una frecuencia 3 veces superior (RR=3 IC95% 1,3-7,5) en los pacientes tratados con risperidona (3,3%) frente a los que recibieron placebo (1,2%). El mecanismo etiopatogénico del aumento de episodios isquémicos cerebrales se desconoce, y el análisis de los datos tampoco permite identificar ningún factor de riesgo ni ningún periodo de mayor riesgo a lo largo del seguimiento.

Este incremento de riesgo de episodios isquémicos cerebrales durante el tratamiento con risperidona no se observa en pacientes ancianos sin demencia ni en otro tipo de pacientes en tratamiento por lo que las medidas y recomendaciones expuestas a continuación, únicamente son de aplicación para el uso de risperidona en pacientes con demencia.

En relación con la eficacia, los resultados de los ensayos clínicos muestran que risperidona es eficaz en la mejoría de síntomas agresivos y episodios psicóticos que aparecen en pacientes con demencia, aunque los resultados obtenidos en los cuadros psicóticos asociados a demencia son heterogéneos. Estos ensayos clínicos tuvieron una duración máxima de 12 semanas, sin que existan datos sobre la eficacia del producto durante periodos más prolongados.

Como consecuencia, basándose en las recomendaciones del CSMH, la AEMPS ha adoptado las siguientes medidas encaminadas a minimizar el

riesgo de episodios isquémicos cerebrales, que pueden tener un desenlace mortal, en pacientes con demencia durante el tratamiento con risperidona:

-La indicación terapéutica de risperidona en pacientes con demencia queda restringida al tratamiento sintomático de cuadros de agresividad graves o síntomas psicóticos severos que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se han descartado otras etiologías.

-La necesidad de tratamiento con risperidona en pacientes con demencia debe de ser valorada por médicos experimentados en el diagnóstico, evaluación y manejo de estos pacientes.

-La duración del tratamiento en pacientes con demencia debe de ser lo más corta posible, siendo imprescindible valorar en cada visita la necesidad de continuar el tratamiento con risperidona.

-Se deberá vigilar aún más estrechamente a los pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales.

La ficha técnica y el prospecto de todas las presentaciones de Risperdal® (única especialidad farmacéutica que contiene risperidona disponible) han sido actualizados con esta nueva información sobre seguridad, considerándose necesario seguir todas las recomendaciones y condiciones de uso establecidas en la ficha técnica, que se adjunta a esta nota.

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.**
- **Para todos los medicamentos:**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7813 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)
Dep. Legal: M-17811-1993