
BOLETIN

DE LA TARJETA AMARILLA

Número treinta y ocho. Mayo de 2017. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

- 1. Olmesartán y riesgo de enteropatía grave**

- 2. Antihistamínicos H1 y alteraciones del humor. A propósito de dos casos**

- 3. El triángulo negro ▼**

- 4. Alertas de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS**

ARTÍCULOS

1. Olmesartán y riesgo de enteropatía grave ---

Olmesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II), aprobado en julio de 2003 para el tratamiento de la hipertensión. En España se comercializa solo o en combinación con hidroclorotiazida, con amlodipino o con ambos.

En 2013 la FDA alertó del riesgo de una enteropatía similar a la enfermedad celíaca en pacientes tratados con olmesartán. Varias series de pacientes y casos publicados mostraban esta reacción. También en España se han notificado numerosos casos al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Las características de los casos son consistentes

en casi todos ellos: tiempo largo hasta la aparición de los síntomas (incluso más de un año), presencia de síntomas gastrointestinales (diarrea crónica, pérdida de peso...), no presencia de anticuerpos IgA transglutaminasa, atrofia de vellosidades intestinales, linfocitosis intraepitelial, falta de respuesta clínica a la dieta sin gluten, y evidencia de mejoría tras la retirada del olmesartán. Se trata de una reacción adversa grave, que puede llevar a la hospitalización y, por otro lado, da lugar a la realización de una serie de pruebas complejas hasta dar con el diagnóstico.

El mecanismo de acción se desconoce. Se ha sugerido una hipersensibilidad localizada latente o una respuesta inmunológica a nivel celular contra el profármaco olmesartán medoxomil. También se ha propuesto como

mecanismo la inhibición con ARA II del TGF- β , un importante mediador del homeostasis intestinal; si bien no está claro por qué este efecto no se observa con otros ARA II.

Olmesartán no es más eficaz que otros ARA II ni que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en la hipertensión arterial. Es preferible elegir otro ARA II para los que no se conocen estos efectos adversos. La revista *Prescrire* (revista francesa independiente, fiable y rigurosa de información sobre tratamientos) ha incluido el olmesartán en su listado de medicamentos a descartar e incluso defiende su retirada del mercado.

Las fichas técnicas españolas de los medicamentos que contienen olmesartán incluyen desde 2014 información sobre esta reacción adversa. En caso de que un paciente tratado con olmesartán presente estos síntomas sin otras causas que lo expliquen, se recomienda retirar el fármaco, cambiar a otro antihipertensivo y notificar la sospecha al Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Olmesartán y enteropatía tipo esprue: a propósito de un caso. Boletín de FARMACOVIGILANCIA de la Región de Murcia. Número 34, año 2014
2. [Olmesartán: riesgo de malabsorción intestinal. Portal del Medicamento. SACyL.](#)
3. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2016. Rev Prescrire 2016;36(388):138-146.

2. Antihistamínicos H1 y alteraciones del humor. A propósito de dos casos

Descripción de los casos

Hombre de 56 años y 66 kg inicia tratamiento con loratadina 10 mg/día por una alergia cutánea. Al día siguiente de empezar el tratamiento el paciente refiere alteración del carácter, "amargura" y "cabreo", además de mucho apetito. Tres días después se suspende la loratadina y los síntomas desaparecen al día siguiente de la retirada.

Hombre de 41 años y 70 kg inicia tratamiento con cetirizina 10 mg/día por alergia con rinitis y síntomas asmáticos. Al día siguiente

presenta embotamiento, sed, apatía y sensación de enfado. Estos síntomas mejoran al retirar la cetirizina y vuelven a aparecer cuando reinicia el tratamiento.

En las fichas técnicas tanto de medicamentos que contienen loratadina como aquellos con cetirizina se recogen, en el apartado de reacciones adversas, trastornos psiquiátricos como agitación, agresividad, depresión, confusión, puntualizando que se resuelven al disminuir la dosis o finalizar el tratamiento. Los síntomas presentados por los pacientes en estos 2 casos parecen ser manifestaciones más leves de estos trastornos psiquiátricos que, sin embargo, pueden afectar a la vida diaria de los pacientes.

Datos del SEFV-H

La base de datos del SEFV-H contiene 597 casos en los que algún antihistamínico H1 estaba relacionado con algún trastorno psiquiátrico (un total de 383 alteraciones, si se excluye la somnolencia). Los trastornos psiquiátricos notificados con más frecuencia han sido los síntomas de ansiedad (207 casos) y los trastornos del sueño diferentes a la somnolencia (135 casos). Después de estos los trastornos más notificados han sido aquellos relacionados con alteraciones emocionales y del estado de ánimo (43 casos) [depresión o estado de ánimo deprimido = 21, irritabilidad = 12, apatía o interés disminuido = 4, estado de ánimo eufórico = 3 y malhumor = 3]. También se han notificado alteraciones del comportamiento o de la socialización (7). Llama la atención los casos notificados de alucinaciones (27).

La edad de los pacientes afectados oscilaba entre 1 mes y 97 años (mediana 43). La mayoría de los afectados eran mujeres (61 %). Es destacable que en 23 casos hubo reexposición positiva al fármaco o a otro fármaco con el mismo mecanismo de acción.

Los antihistamínicos asociados a estas reacciones adversas eran tanto de primera generación -mepiramina, desclorfeniramina, ketotifeno, mequitazina, doxilamina, dimenhidrinato, ciproheptadina, clocinizina, feniramina- como de segunda generación -cetirizina, ebastina, desloratadina, loratadina,

bilastina, fexofenadina, rupatadina, mizolastina, levocetirizina, azelastina, levocabastina-.

La afectación del sistema nervioso central por los antihistamínicos depende de su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y puede producir tanto estimulación como depresión. Se presupone que en los de última generación esta capacidad es mínima o inexistente, sin embargo, estas notificaciones al SEFVH sugieren que estos últimos también pueden producir este tipo de reacciones.

3. El triángulo negro ▼

Desde el año 2013 un triángulo negro invertido ▼ identifica a aquellos medicamentos que deben ser sometidos a un seguimiento particularmente riguroso por parte de las autoridades sanitarias. Son «medicamentos sujetos a seguimiento adicional». Esta identificación o marca aparece en el prospecto y en la ficha técnica o resumen de las características del producto (información destinada a los profesionales sanitarios) de todos los medicamentos autorizados en la Unión Europea (UE). No aparece, no obstante, ni en el envase exterior ni en el etiquetado interior de los medicamentos:

¿Por qué es necesario un seguimiento adicional?

Todos los medicamentos se someten a un seguimiento riguroso tras su comercialización (farmacovigilancia). Cuando un medicamento está marcado con el triángulo negro significa que está sujeto a un seguimiento aún más intenso que los demás medicamentos. Esto se debe por lo general a que se dispone de menos información sobre estos medicamentos que sobre otros, por ejemplo, a que se trata de un medicamento nuevo o a que la información disponible sobre su uso a largo plazo es limitada. No significa que el medicamento sea menos seguro.

Los criterios para clasificar un medicamento como sometidos a seguimiento adicional son que contenga algún principio activo nuevo; que sea biológico (incluye vacunas, derivados de plasma, biosimilares, etc.); que tenga una autorización de comercialización condicional (se deben aportar más datos) o esté aprobado en circunstancias excepcionales (hay razones justificadas por las que no se han podido facilitar datos exhaustivos); que tenga la obligación de realizar un estudio posautorización (por ejemplo, debe aportar más datos sobre su uso a largo plazo o sobre algún efecto adverso visto en ensayos clínicos) o cualquier otro medicamento a criterio del PRAC (Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos)

Un medicamento podrá ser clasificado como de seguimiento adicional en cualquier momento (no solo al recibir la autorización de comercialización) y permanecerá así durante cinco años, o hasta que el PRAC decida retirarlo de la lista.

Algunos medicamentos precisan una vigilancia más intensa. Se identifican con un triángulo negro invertido.

Se debe priorizar la notificación de sospechas de reacciones adversas a estos fármacos.

Implicaciones para los profesionales sanitarios

Aunque los profesionales sanitarios están obligados a notificar sospechas de reacciones adversas a cualquier medicamento, deberán priorizar la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos sujetos a seguimiento adicional. El triángulo negro facilita la identificación de estos medicamentos.

La EMA publica desde el año 2013 las listas actualizadas de medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Esta se actualiza de forma mensual.

[Listado de medicamentos sujetos a seguimiento adicional](#)

4. Alertas de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS

Estas son algunas de las últimas notas emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Todas las notas se pueden consultar en www.aemps.es.

Flutamida: casos graves de hepatotoxicidad asociados al uso fuera de las condiciones autorizadas.

Flutamida es un antiandrógeno oral no esteroideo indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de próstata. El SEFV-H ha recibido varios casos de daño hepático grave, incluso alguno mortal, asociados al tratamiento con flutamida para tratar cuadros de hirsutismo, alopecia androgenética, acné y seborrea en mujeres. La AEMPS ha realizado una evaluación de la situación, llegando a las siguientes conclusiones:

- Existe un uso fuera de indicación en mujeres (hirsutismo, alopecia, acné y seborrea).
- Se han identificado casos de daño hepático en mujeres a las que se les prescribió flutamida en las indicaciones antes indicadas.

Si bien el daño hepático es un riesgo conocido para flutamida y está recogido en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos autorizados con este principio activo a dosis de 250 mg/8 horas, los casos procedentes de la notificación espontánea indican que también existe riesgo de lesión hepática grave a dosis más bajas utilizadas en mujeres para indicaciones no autorizadas.

La única indicación autorizada para flutamida es el carcinoma de próstata; no debe utilizarse en mujeres para el tratamiento de patologías como seborrea, hirsutismo, acné y alopecia androgenética.

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es obligatoria para todo profesional sanitario. Esta notificación permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es



BOLETIN

Consejo de redacción: María Sáinz Gil, Luis Martín Arias.
Colaboran en este número: Manuel Antón Martínez
Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León.
Centro de Estudios para la Seguridad de los Medicamentos.
Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid
Tfno: 983 26 30 21 – Fax: 983 25 49 24 – e-mail: farmacovigilancia@ife.uva.es
www.uva.es/cesme