

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número veintiocho. Junio 2009. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1 Editorial

1.1. Reacciones adversas de difícil atribución a los medicamentos.

2 Artículos

2.1. Hostilidad y fármacos antidepresivos

2.2. Fracturas óseas inducidas por fármacos

3 Alertas de Seguridad de Medicamentos

EDITORIAL

Reacciones adversas de difícil atribución a los medicamentos

Hay reacciones adversas a medicamentos que son inmediatamente reconocidas como tales, entre éstas situaríamos una erupción cutánea tras la ingesta de un medicamento o distintos signos o síntomas digestivos después de la administración de un medicamento por vía oral. En otras ocasiones, las reacciones son más difíciles de relacionar con los medicamentos, bien porque no es frecuente esa particular reacción asociada a los fármacos, o bien porque la asociación es remota y se produce tras una serie de alteraciones en cadena que culminan con la aparición de la reacción en cuestión. Un ejemplo de reacción difícil de relacionar con los medicamentos fue en su momento la tos inducida por captopril que no se detectó en los ensayos clínicos y que en una evaluación posterior, tras su sospecha, se comprobó su elevada frecuencia. Antes del captopril y de sus análogos otros fármacos se habían asociado a la aparición de tos seca, sin em-

bargo, no existía una clara memoria al respecto y la tos en aquel entonces aparecía como un signo difícil de asociar con los fármacos.

Hemos de tener presente que las reacciones adversas no son patognomónicas. Los medicamentos pueden producir signos y síntomas que no se distinguen de los que aparecen en las propias enfermedades para los que son utilizados o en otras muy distintas; pensemos a este respecto en la leucoencefalopatía multifocal que aparece tras la administración de algunos medicamentos biológicos con efecto inmunodepresor. Por otra parte, no conviene olvidar que los medicamentos pueden enmascarar o modificar las formas en las que se suelen expresar las enfermedades.

En este boletín se comentan dos reacciones que podrían entrar en estas consideraciones: la hostilidad asociada a los antidepresivos, una reacción en apariencia paradójica, y las fracturas óseas, que ocurrirían como consecuencia de una secuencia de alteraciones que darían lugar a la aparición de dichas fracturas.

Hostilidad y fármacos antidepresivos

En la actualidad existe una cierta preocupación sobre la posible relación entre el consumo de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y la aparición de reacciones de hostilidad en algunos pacientes. La elevada frecuencia de uso de estos fármacos y las implicaciones legales conferirían una mayor relevancia a este problema.

Cabría señalar la falta de uniformidad de la información al abordar este tipo de reacciones. En la literatura científica, se utilizan diversos términos tales como agresión, hostilidad o impulsividad, que abarcan desde la autoagresión (ideación o comportamiento suicida), hasta la violencia frente a terceras personas. Los distintos organismos reguladores han publicado advertencias sobre los efectos adversos de estos fármacos en el comportamiento. La Agencia de Salud Pública canadiense¹ incluso plantea que puede producirse una activación del comportamiento hostil inducida por el tratamiento antidepresivo en individuos susceptibles. Este riesgo es más alto al inicio del tratamiento, coincidiendo con un cambio de dosis o durante la retirada del mismo. Sin embargo, no puede desdeñarse la influencia de la enfermedad de base del paciente como una posible causa de la alteración del comportamiento.

Una revisión de los datos disponibles de ensayos clínicos con paroxetina y sertralina, de estudios de farmacovigilancia sobre paroxetina y fluoxetina, así como una serie de casos médico-legales apuntan a que existe una relación entre estos antidepresivos y comportamientos violentos tanto en niños como en adultos. Adquirió notoriedad el caso de un ciudadano norteamericano, que en 1989, mató a tiros a 8 personas e hirió a otras 12 antes de suicidarse, después de 4 meses de tratamiento con fluoxetina². Esto desembocó en acciones legales contra el laboratorio farmacéutico fabricante y en la difusión de gran cantidad de documentación de varias compañías farmacéuticas sobre posibles alteraciones del comportamiento inducidas por estos fármacos.

En España, en la Ficha Técnica de la fluoxetina, entre las posibles reacciones adversas se citan “*alteraciones del sueño, euforia, inquietud psicomotora, acatisia, alucinaciones, reacciones maniacas, confusión, agitación, ansiedad, dificultad para la con-*

centración y el proceso de pensamiento –despersonalización–, ataques de pánico, comportamientos y pensamientos suicidas”. Más aún, en estudios con paroxetina se ha mostrado una mayor frecuencia de aparición de actitudes hostiles en niños y adolescentes tratados con el antidepresivo en comparación con los del grupo placebo. El resultado se repitió con voluntarios sanos, aunque no alcanzó significación estadística. En otros ensayos clínicos en niños, realizados con sertralina y venlafaxina, la hostilidad fue la causa más común de interrupción del tratamiento.

Así las cosas, las distintas agencias reguladoras (EMA en Europa, FDA en Estados Unidos) han planteado restricciones sobre el uso de estos fármacos. En 2006 la EMA autorizó únicamente a la fluoxetina para el tratamiento de la depresión moderada-severa, refractaria a psicoterapia, en adolescentes y niños mayores de 8 años, al ser la única que ha demostrado una eficacia moderada frente a placebo, aunque se recomienda un seguimiento muy estrecho de los pacientes. El resto de antidepresivos ISRS no estaría indicado por el incremento en el riesgo del comportamiento hostil-agresivo y suicida.

1. Public Health Agency of Canada. Health Canada. www.hc-sc.gc.ca
2. Healy D, Herxheimer A, Menkes D.B. Antidepressants and violence: Problems at the interface of Medicine and Law. PLOS Medicine. September 2006; 3(9):1478-86.

Fracturas óseas inducidas por fármacos

Las fracturas óseas, sobre todo las de cadera, están relacionadas con dolor crónico, reducción de la movilidad, incapacidad, incremento en el grado de dependencia e incluso con un aumento de la mortalidad, lo que les confiere una gran relevancia clínica. Entre los factores desencadenantes se encuentran los medicamentos, los cuales pueden dar lugar a la aparición de fracturas óseas mediante distintos mecanismos. Por un lado pueden afectar al metabolismo del hueso, modificando la cantidad o la calidad del mismo, y por otro, pueden inducir estados que favorezcan las caídas, factor fundamental en la aparición de las fracturas de cadera. Sospechar de un fármaco como factor relacionado con una fractura ósea no es fácil.

Fármacos que se asocian con fracturas

La osteoporosis es una reacción adversa bien conocida para los glucocorticoides. Estos fármacos son la principal causa de osteoporosis secundaria, y entre un 30% y un 50% de los pacientes que los toman de manera crónica sufren una fractura. Por ello es fundamental un adecuado manejo de estos pacientes que permita prevenir y tratar este problema. Aunque de forma más moderada, los psicotropos en general también se han relacionado con un aumento del riesgo de sufrir fracturas óseas. Entre estos, los antiepilépticos han mostrado un efecto negativo sobre el metabolismo óseo independiente de otros factores de riesgo para la osteoporosis dentro de la epilepsia. Además, las benzodiazepinas, los antipsicóticos, los antidepresivos, los opioides y los fármacos hipnóticos y sedantes se han relacionado con fracturas debido a su efecto depresor sobre el sistema nervioso central, que favorecería las caídas.

Los tratamientos antitumorales que inducen hipogonadismo (inhibidores de la aromatasas, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina) causan también osteoporosis secundaria. Los tratamientos inmunosupresores, las hormonas tiroideas y la heparina, también se han relacionado con osteoporosis y con fracturas. Los fármacos antirretrovirales, asimismo, se han relacionado con osteopenia y osteoporosis, aunque existe controversia al respecto ya que en estos pacientes confluyen múltiples factores que afectan a la estructura ósea y que aumentan su fragilidad.

En estudios más recientes se han relacionado las tiazolidindionas¹ –rosiglitazona, pioglitazona–, la utilización de inhibidores de la bomba de protones durante más de cinco años seguidos² y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina³ con la disminución de la masa ósea y con la aparición de fracturas. Al ser estos medicamentos utilizados por un gran número de pacientes, conviene tener en cuenta la posibilidad de que aparezca esta reacción.

Por último, resulta paradójico que los bifosfonatos, fármacos más utilizados en la prevención de fracturas osteoporóticas, se hayan relacionado también con la aparición de fracturas. La alteración que inducen en el recambio óseo parece favorecer un tipo de fracturas poco habituales cuando son utilizados de forma prolongada⁴.

En la tabla 1 se presenta una relación de los fármacos asociados con fracturas óseas y el mecanismo por el cual favorecen la aparición de las mismas.

Tabla 1. Fármacos que se han relacionado con fracturas óseas según sea el mecanismo de producción de las mismas

afectación del metabolismo óseo	
glucocorticoides	inmunosupresores
antiepilépticos	hormonas tiroideas
antidepresivos ISRS	tiazolidindionas
inhibidores de la aromatasas	heparina
análogos de la GnRH	inhibidores de la bomba de protones
antirretrovirales	bifosfonatos
aumento del riesgo de caídas	
benzodiazepinas	hipnóticos/sedantes
opioides	antidepresivos general

Sistema Español de Farmacovigilancia

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) existen 22 notificaciones de fracturas asociadas a la ingesta de fármacos, lo cual representa un porcentaje muy bajo en el conjunto de la base de datos. Esto podría deberse a la baja incidencia de esta reacción, al hecho de que se trate de una reacción adversa difícilmente atribuible a fármacos y, por tanto, se notifica poco, o a ambas cosas. Los grupos de fármacos más citados en las notificaciones recogidas por el SEFV incluyen antirretrovirales, corticoides y tiazolidindionas, estando cada uno de ellos incluido en 3 notificaciones.

Ante el riesgo de sufrir fracturas, en el caso de personas en tratamiento con fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, debería ponerse especial atención en la prevención de las caídas; además, y esto es aplicable a todos los fármacos aquí citados, utilizar la mínima dosis y durante el menor tiempo siempre que sea posible y establecer las medidas higiénico-dietéticas necesarias para minimizar el riesgo de osteoporosis y de fracturas: ejercicio físico e ingesta adecuada de calcio y vitamina D; adaptación del entorno y del calzado para evitar las caídas; corrección de los trastornos visuales, si los hubiera, etc.

Bibliografía

1. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180(1):32-9.
2. Targownik LE y cols. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J* 2008; 179:319-26.
3. Richards JB, y cols. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167(2):188-94.
4. Lenart BA et col. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *NEJM* 2008;358(12):1304-6.

Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia

Tras una evaluación de varios estudios publicados recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha concluido que el uso de antipsicóticos clásicos en pacientes ancianos con demencia se asocia con un incremento de mortalidad; que hasta el momento no se dispone de datos suficientes para establecer diferencias de riesgo entre antipsicóticos clásicos y atípicos o entre unos antipsicóticos y otros dentro de la misma clase farmacológica y que los datos disponibles hasta la fecha no muestran diferencias entre los antipsicóticos clásicos y los atípicos en relación a los trastornos del ritmo o los trastornos isquémicos cerebrales.

Las conclusiones del CHMP concuerdan con las del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Metilfenidato: actualización de las condiciones de uso

En los últimos años se ha asociado el uso de metilfenidato con trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, con trastornos psiquiátricos y con posibles efectos a largo plazo como alteración del crecimiento o maduración sexual. Tras las reevaluaciones del perfil de seguridad de metilfenidato realizadas por la EMA y por la AEMPS, se ha llegado a la conclusión de que el beneficio del tratamiento con metilfenidato supera los posibles riesgos asociados al mismo, siempre y cuando se utilice en las condiciones de uso autorizadas: el tratamiento con metilfenidato debe realizarse bajo la supervisión de un especialista con experiencia en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes; se deben realizar exámenes de tipo cardiovascular y psiquiátricos cuidadosos antes del inicio del tratamiento y seguimientos regulares durante el mismo; se debe monitorizar el peso y altura de los pacientes durante el tratamiento con metilfenidato; se debe hacer una evaluación sobre la continuidad del tratamiento al menos una vez al año.

No se dispone de datos suficientes respecto a los posibles efectos a largo plazo, por lo que se ha solicitado a los laboratorios titulares de estos medicamentos la realización de un estudio que complemente la información actualmente disponible.

El texto completo de estas alertas, así como del resto de las alertas de seguridad emitidas por la AEMPS, está disponible en la página web www.agemed.es.

Se ruega a todos aquéllos que deseen recibir la versión electrónica de este Boletín, envíen una petición en este sentido: eutiquia.leon@uva.es



**Junta de
Castilla y León**

Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública e Investigación,
Desarrollo e Innovación



**CENTRO REGIONAL DE
FARMACOVIGILANCIA
DE CASTILLA Y LEÓN**

Facultad de Medicina
VALLADOLID



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Sistema Español de Farmacovigilancia Humana

BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias, Cristina Campo Hoyos y María Sáinz Gil.

Colaboran en este número: Inés Salado Valdivieso, Sara Ortega González, José Jiménez Casaus, Fernando Quintana Velasco y Ana B. Muñoz Martín.

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid

Tfno.: 983 26 30 21 – Fax: 983 25 49 24 – e-mail: farmacovigilancia@ife.uva.es; ife@ife.uva.es; www.ife.uva.es – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico
GRUPO FICVS GERMINYL, S. Coop. Ltda.