



Boletín de

Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº86

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Seguridad de los medicamentos utilizados para la salud mental (III): reacciones adversas de los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento del trastorno bipolar (parte 2): anticonvulsivos

Fentanilo transdérmico (“parches”): recordatorio acerca de los daños potenciales que pueden llegar a poner en peligro la vida y son causados por la exposición accidental

Notas de seguridad

Edita: Generalitat. Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2014
ISSN: 1989-581X
Título abreviado: Bol. farmacovigil. Comunitat Valencia.
Diseño y Maquetación: Editorial MIC.
Depósito Legal:
Imprime:

Consultas: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>
Comentarios y sugerencias: terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es
Suscripciones: <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

Elabora:

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Con la supervisión del Comité de Redacción del Boletín de Farmacovigilancia, constituido por:

Editor Jefe. Trillo Mata, José Luís. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Editor Jefe. Usó Talamantes, Ruth. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Coordinador. Gomar Fayos, Josefa. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Company Lladró, M^a Jesús. Centro Salud Torrent II
Comité editorial. D'Ocón Navaza, Pilar. Facultad de Farmacia Universidad de Valencia
Comité editorial. González Gregori, Rebeca. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Grau Rubio, M^a Antonia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Hernández Fernández de Rojas, M^a Dolores. Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Comité editorial. Horga de la Parte, José Fco. Hospital General Universitario Alicante
Comité editorial. López Briz, Eduardo. Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Comité editorial. Muelas Tirado, Julio. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Palop Larrea, Vicente. Hospital Universitario de La Ribera
Comité editorial. Rubio Gomis, Elena. Consorcio Hospital General Universitario Valencia
Comité editorial. San Martín Ciges, M^a Dolores. Servicio Farmacéutico Área de Salud-Dp. de Requena
Comité editorial. Sanahuja Santafé, M^a Amparo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera
Comité editorial. Sanz Roda, Ana. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Sellés Carpena, Noelia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Seguridad de los medicamentos utilizados para la salud mental (III): reacciones adversas de los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento del trastorno bipolar (parte 2): anticonvulsivos.

* Sonia Vidal Rubio¹, Irene Agulló García², José Enrique Romeu Climent³, Vicente Palop Larrea⁴.

1. Unidad Funcional del Trastorno Bipolar. Unidad de Salud Mental Alzira. Departamento de la Ribera. Valencia

2. Médica Interno Residente de Psiquiatría Departamento de la Ribera. Valencia

3. Coordinador de Psiquiatría y Salud Mental. Departamento de la Ribera. Valencia

4. Subdirector Médico Asistencial. Departamento de la Ribera. Valencia

*e-mail para correspondencia: svidal@hospital-ribera.com

Recibido el 03/04/2014 y aceptado el 14/05/2014

Los autores declaran la no existencia de conflictos de interés

1.- Introducción.

Esta es la segunda parte del artículo que analiza las reacciones adversas de los fármacos estabilizadores del estado de ánimo (EEA) en el tratamiento del trastorno bipolar (TB) y hace referencia al perfil de seguridad de los fármacos anticonvulsivantes para esta indicación y a las medidas a desarrollar para disminuir su toxicidad.

2.- Ácido valproico.

Es el segundo fármaco de elección utilizado como estabilizador después de las sales de litio. En los pacientes con TB en fase maníaca, se recomienda la utilización de valproato en monoterapia para la prevención de un nuevo episodio de la enfermedad (grado de evidencia B) pero la combinación de litio con valproato es más adecuada que la monoterapia con valproato (grado de evidencia A)^(1,2).

- **Aspectos farmacológicos**⁽³⁻⁵⁾. El mecanismo de acción parece relacionado con acciones que proporci-

nan neuroprotección frente a la excitabilidad producida por el glutamato en la membrana neuronal. Se absorbe rápidamente por vía oral, con una biodisponibilidad cercana al 100%. Tras administración oral se alcanza la concentración plasmática máxima en unos 90 minutos. Al evitar los picos plasmáticos, que se asocian a toxicidad, la incidencia de reacciones adversas (RA) podría ser menor. El fármaco se liga en un 85-95% a proteínas plasmáticas por lo que interacciona fácilmente con otros fármacos y sustancias. Es un inhibidor del citocromo P450. Los niveles plasmáticos terapéuticos oscilan entre 50 y 150 µg/ml. Se metaboliza en el hígado a través de betaoxidación y glucuronización. La vida media es de 8-20 horas. Se administra dos veces al día pero en la presentación "crono" o fórmula retardada existe una oscilación menor en las concentraciones plasmáticas y permite una sola administración al día.

- **Reacciones adversas frecuentes. Propuesta de actuación**^(3, 5, 6). En general las RA se ven más en pacientes con epilepsia que en los que padecen TB y es mejor tolerado que el litio, carbamazepina u olanzapina. Cabe destacar:

RA gastrointestinales: son dosis dependientes y las más frecuentes son náuseas y vómitos y, más raramente, diarrea, dolor abdominal, dispepsia y estreñimiento. Son más frecuentes al inicio del tratamiento, suelen ser transitorios y no requieren la interrupción del tratamiento. Se han descrito elevaciones persistentes y asintomáticas de las transaminasas.

RA sobre el sistema nervioso central (SNC): el temblor postural es el más frecuente, relacionado con niveles plasmáticos altos y puede reducirse con propanolol 20 mg 2 veces al día. La somnolencia y la bradipsiquia pueden ocurrir en el 2% de los pacientes, es más frecuente en ancianos y puede estar asociada a deshidratación, reducción de la ingesta nutricional y pérdida de peso. Se recomienda tomar el fármaco por la noche, incrementos muy lentos o reducción de las dosis, vigilar la ingesta adecuada de líquidos o cambiar por otro fármaco. Otras RA neurológicas son mareo, ataxia, fatiga o cefalea. Tiene efectos mínimos sobre la función cognitiva. Se han descrito algunos casos de encefalopatía, especialmente en pacientes en tratamiento con otros antiepilépticos.

RA metabólicas y endocrinas: aumento de peso en el 30% de los pacientes, sobre todo mujeres. Puede provocar una disminución de los niveles de carnitina, hiperglucemia, hiperandrogenismo, hiponatremia y secreción inadecuada de hormona antidiurética. También se ha descrito ciclos anovulatorios, amenorrea y síndrome de ovario poliquístico (4-12%).

RA hematológicas: trombocitopenia (1-32%), inhibición de la agregación plaquetaria, depleción de fibrinógeno y anomalías de la coagulación asociadas a he-

matomas o epistaxis, y leucopenia (0.4%) moderada y asintomática, reversible con la reducción de la dosis.

RA dermatológicas: son reversibles. Puede inducir exantemas cutáneos, alopecia (es infrecuente y puede reducirse con complejos vitamínicos con zinc y selenio).

RA oculares y otológicas: como diplopía, ambliopía, nistagmo y tinnitus.

Otras RA poco frecuentes: infecciones, dorsalgia, fiebre, bronquitis, rinitis, faringitis y disnea.

- **Situaciones especiales. Interacciones.** Destacan las siguientes situaciones especiales^(1, 3, 5).

Embarazo: todas las Guías de Práctica Clínica (GPC) recomiendan que debe evitarse su prescripción en mujeres en edad fértil. Aumenta 5 veces el riesgo de malformaciones o complicaciones importantes, sobre todo las de tubo neural (espinas bífidas) si la exposición sucede en las 10 primeras semanas. La incidencia de malformaciones congénitas es del 11%. En caso de embarazo tomando valproato se recomienda administrar ácido fólico (4-5 mg/día) pero su efectividad preventiva depende que sea desde antes de la concepción hasta la semana 12. Además de la ecocardiografía y ecografía de alta resolución de la semana 16-18 se deben registrar niveles de alfa-fetoproteína y amniocentesis para descartar defectos de tubo neural y espina bífida.

Lactancia: aunque se excreta por la leche materna su uso es compatible con la lactancia.

Otras situaciones especiales: debe informarse a los pacientes en tratamiento con valproato, y a sus cuidadores, de cómo reconocer los signos y síntomas de los trastornos hematológicos y hepáticos, y buscar atención médica inmediatamente si éstos aparecen. Si se detecta función hepática anormal o discrasia sanguínea debe suspenderse inmediatamente el fármaco. Cuando se interrumpa el valproato en pacientes con trastorno bipolar, debe reducirse gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización. Hay que tener precaución con la toma concomitante de fármacos que afecten a la función plaquetaria (fenobarbital, clonazepam, barbitúricos, fenitoína).

- **Contraindicaciones.** Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al fármaco, enfermedad hepática grave, pancreatitis y en pacientes con alteraciones conocidas del ciclo de la urea. No se recomienda su uso en pacientes con trombocitopenia.

- **Intoxicación.** Produce somnolencia, inquietud, alucinaciones, bloqueo cardíaco y coma (descritos casos de muerte). Los casos graves deben tratarse con hemodiálisis.

- **Interacciones.** Quedan resumidas en la *tabla 1*. En general debe evitarse la politerapia con otros estabilizadores aunque hay evidencia de mayor eficacia combinado con litio, olanzapina y otros antipsicóticos de segunda generación (ASG).

- **Procedimientos de vigilancia y monitorización.** Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse explo-

Tabla 1. Interacciones del ácido valproico⁵.

Fármacos	Efectos de otros fármacos sobre ácido valproico
Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona	Estimulan su metabolismo reduciendo su efecto
Felbamato	Aumentan su concentración un 30-50% por inhibición de la oxidación
Lamotrigina, topiramato	Puede producir un descenso moderado de sus niveles
Fluoxetina, eritromicina	Aumenta su concentración plasmática
Antituberculosos	Isoniazida aumenta los niveles de ácido valproico por inhibición del metabolismo. La rifampicina disminuye sus niveles por inducción del metabolismo
AINEs	El ácido acetilsalicílico y naproxeno desplazan al ácido valproico de las proteínas plasmáticas. El ácido acetilsalicílico además compite por la oxidación
	Efectos del ácido valproico sobre otros fármacos
Carbamazepina	Inhibe la epóxido-hidroxilasa lo que produce un aumento moderado en su concentración
Lamotrigina	Inhibe la glucuronización lo que aumenta su concentración. Debe disminuirse su dosis a la mitad
Fenobarbital	Aumenta su concentración
Lorazepam	Disminuye su metabolismo
Amitriptilina, clomipramina	Aumenta sus niveles
Clorpromazina	Aumenta un 50% su concentración
Nimodipino	Puede producir un aumento moderado en su concentración plasmática
Zidovudina	Puede aumentar 2-3 veces su concentración plasmática

ración física, peso, y analítica (bioquímica y hemograma), que se repetirá en los primeros meses. A los 6 meses de tratamiento realizar pruebas de función hepática, recuento hematológico completo, y monitorizar el peso en pacientes con incremento de peso rápido. Realizar un control periódico anual como mínimo^(1, 2, 7). La determinación rutinaria de los niveles plasmáticos de valproato se recomienda especialmente en caso de evidencia de falta de efectividad, adherencia escasa o toxicidad. El rango terapéutico es de 50-150 µg/ml.

- **Reacciones adversas graves poco frecuentes.** La pancreatitis es muy poco frecuente pero puede ser una complicación muy grave, y en algunos casos mortal. Los síntomas de pancreatitis que precisan de atención inmediata son dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia. La complicación idiosincrásica más grave es la hepatopatía fulminante y se puede manifestar por malestar general, cansancio, letargia, edema facial, anorexia, vómitos, color amarillento en piel y ojos. Son factores de riesgo para padecerlos el retraso mental, la insuficiencia renal, la politerapia y ser menor de 20 años. El fallo hepático es más frecuente en menores de 2 años, especialmente en tratamiento con varios anticonvulsivos⁽³⁾.

3.- Carbamazepina.

La carbamazepina (CMZ) es un eutimizante de segunda línea (grado de recomendación B)^(1,2). Hay datos que demuestran su eficacia antimaníaca pero se desconoce el mecanismo acción. Actúa sobre el receptor benzodiazepínico y sobre los canales de sodio, reduce la liberación de glutamato y estabiliza las membranas neuronales⁽⁹⁾.

- **Aspectos farmacológicos**^(1-3, 6). La CMZ se absorbe por vía oral de forma lenta y errática. Tiene un pico plasmático máximo a las 4-8 horas de la administración, una disponibilidad del 75-80%, una semivida de eliminación de 12-17 horas en administración continua, y se une a proteínas plasmáticas en un 80%. Se metaboliza por conjugación a través del sistema del citocromo P450. La eliminación del fármaco es renal. Es un importante inductor enzimático de su propio metabolismo y de otras sustancias, por lo que deben vigilarse las interacciones medicamentosas^(5, 8).

- **Reacciones Adversas frecuentes. Propuesta de actuación**^(3, 6).

RA sobre el SNC: son las más comunes; visión borrosa, cefalea, somnolencia y debilidad. El mareo y la sedación son las RA más frecuentes sobre todo al inicio del tratamiento. La sedación depende de la dosis, su incidencia disminuye con un escalonado de la misma y puede desaparecer con el tiempo (no desaparece a altas dosis). Para reducir esta RA se recomienda tomar

por la noche o tomar CMZ de liberación retardada.

RA hematológicas: disminución del recuento de células sanguíneas o leucopenia benigna transitoria (10%) pueden aparecer en los primeros meses de tratamiento.

RA dermatológicas: reacciones menos frecuentes como exantema, prurito, dermatitis exfoliativa o síndrome de Steven-Johnson.

Otras RA poco significativas: son hipotiroidismo, hiponatremia, hipocalcemia, linfadenopatía, y un incremento transitorio de enzimas hepáticas al inicio del tratamiento.

- **Situaciones especiales. Interacciones**⁽¹⁻⁵⁾.

Embarazo: fármaco de categoría C (clasificación de la FDA), se desaconseja su uso en el embarazo. Los niveles en el feto son del 50-80% de los niveles plasmáticos. Se ha descrito retraso madurativo y algunas malformaciones fetales como la espina bífida (1%). Puede generar un "síndrome fetal característico" dosis dependiente en personas con déficit de la enzima epóxido hidrolasa⁽⁹⁾ (rasgos faciales dismórficos, retraso mental leve e hipoplasia de dedos y uñas). En el caso de proseguir embarazo en mujer que ya tomaba CMZ se debe dar suplementos de ácido fólico y vitamina K.

Lactancia materna: se han descrito en lactantes RA como irritabilidad, somnolencia y llanto, excitabilidad y alteraciones de la alimentación. Se recomienda monitorización pediátrica con determinación de niveles sanguíneos, de función hepática y de parámetros de desarrollo⁽⁹⁾.

Otras situaciones especiales: usar con precaución en pacientes con patología cardíaca o renal, o con hipertensión ocular. Se debe informar sobre los riesgos hematológicos y la pérdida de eficacia de los anticonceptivos orales. Interrumpir el tratamiento con IMAO 14 días antes de iniciar tratamiento con CMZ. No utilizar CMZ en pacientes que tienen historia de supresión de la médula ósea en combinación con clozapina o IMAO, en polimedicados y ancianos.

- **Contraindicaciones.** Contraindicada en personas con hipersensibilidad a la CMZ o compuestos tricíclicos, y usar con precaución en las situaciones especiales descritas.

- **Intoxicación o sobredosificación.** Puede ser fatal. La dosis mortal más baja conocida en adultos es de 3,2g, en adolescentes de 4g y en niños de 1,6g. Se caracteriza por náuseas, vómitos, diplopía, ataxia, disartria, nistagmo, vértigo, discinesia, delirium, midriasis, retención urinaria, opistótonos, hiporreflexia o hi-

perreflexia y coma. Pueden surgir alteraciones de la conducción cardíaca, convulsiones e hipotermia.

- **Interacciones.** Es un potente inductor del metabolismo de muchos fármacos, dado que aumenta la actividad de las isoenzimas CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C9/10 del citocromo P450. En la **tabla 2** se describen las principales interacciones farmacológicas.

ma-aminobutírico (GABA). El litio y la lamotrigina no presentan diferencias entre ambos en la prevención de un nuevo episodio. El litio parece superior a la lamotrigina en la reducción de recaídas maníacas^(1, 2).

- **Aspectos farmacológicos.** Se administra por vía oral con una biodisponibilidad del 98%. Los alimentos retrasan algo la velocidad de absorción. Se me-

Tabla 2. Interacciones farmacológicas de la carbamazepina⁵.

Efectos de otros fármacos sobre carbamazepina	
Aumentan los niveles de carbamazepina	Disminuyen los niveles de carbamazepina
Acetazolamida, claritromicina, dextropropoxifeno, diltiazem, eritromicina, fluvoxamina, cimetidina, bloqueantes de los canales de calcio, eritromicina, valpromida y valproato sódico	Isotretinoína, felbamato, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, isoniazida, valproato, verapamilo, viloxacina
Efectos de carbamazepina sobre otros fármacos.	
Carbamazepina aumenta los niveles	Carbamazepina disminuye los niveles
Fenitoína, primidona	Alprazolam, anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, clozapina, clonazepam, dexametasona (falso positivo en prueba de supresión), dicumarol, doxiciclina, felbamato, haloperidol, lamotrigina (debe aumentarse al doble la dosis de ésta), metadona, pancuronio, teofilina, warfarina

- **Procedimientos de vigilancia y monitorización.** Al inicio de tratamiento se debe pesar y medir a los pacientes, realizar pruebas analíticas de función hepática y recuento hematológico completo; realizar controles periódicos de recuento hematológico por el riesgo de aplasia (la aparición de fiebre, exantema y petequias obligan a un recuento hematológico urgente). Medir los niveles plasmáticos cada 6 meses para descartar toxicidad (margen terapéutico estrecho: 4-10 µg-/ml), niveles de urea y electrolitos (descartar hiponatremia), recuento hematológico y monitorización del peso. La retirada de la CMZ debe hacerse gradualmente al menos durante 4 semanas para minimizar el riesgo de desestabilización clínica.

- **Reacciones adversas graves poco frecuentes.** Se ha descrito agranulocitosis o anemia aplásica (1/40.000 pacientes). La aparición de fiebre, exantema y petequias obliga a un recuento hematológico urgente. Los efectos adversos más temidos son los hepáticos; la hepatitis inflamatoria producida por CMZ se asocia a una elevada mortalidad, pero estos casos graves se han observado en niños epilépticos en tratamientos combinados con varios antimicrobianos.

4.- Lamotrigina.

Fármaco antiepiléptico con eficacia para prevenir los episodios depresivos del TB⁽¹⁾. Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la liberación presináptica de glutamato, aspartato y ácido gam-

taboliza en el hígado por glucuronación. Aproximadamente el 70% de la dosis se excreta por vía renal, y el 70-90% de los metabolitos. En el adulto la semivida plasmática es de unas 24 horas. La administración de dosis repetidas de lamotrigina induce su propio metabolismo, con lo que las concentraciones plasmáticas se reducen en un 25% y el aclaramiento aumenta en un 37%.

- **Reacciones adversas frecuentes. Propuesta de actuación^(3-6,9).** Las RA más típicas son cefalea, inestabilidad, ataxia, diplopía, temblor y exantema maculo-papuloso (10%). Más frecuentes según la velocidad en la escalada terapéutica, el uso concomitante de valproato, en niños menores de 12 años y con la exposición solar. En un bajo porcentaje puede dar RA graves. El exantema desaparece una vez se suspende lamotrigina.

- **Propuesta de actuación ante las RA.** Si el paciente desarrolla signos de rash de características benignas (alcanza el pico en unos días, se disipa en 10-14 días, erupción no es dolorosa a palpación, no asociado a fallo sistémico y con pruebas de laboratorio normales) se debe: a) reducir la dosis de lamotrigina; b) advertir al paciente de que suspenda el tratamiento y contacte con su médico si el rash empeora o aparecen nuevos síntomas; c) prescribir antihistamínicos orales o corticoides tópicos, y d) monitorizar al paciente.

- **Otras RA.** Sedación, alteración de la visión, mareo, ataxia, temblor, insomnio, incoordinación, astenia, ce-

falea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, rinitis y prurito.

- Situaciones especiales. Interacciones.⁽³⁻⁵⁾

Embarazo; aunque la lamotrigina es el antiepiléptico de nueva generación del que se dispone de más experiencia^(10, 11) no hay datos suficientes para utilizarlo en el embarazo y la lactancia^(12, 13). Se puede utilizar, previo consentimiento informado, si el potencial beneficio de su uso para la madre compensa los posibles riesgos para el feto⁽¹⁾. Dosis mayores de 200 mg/día durante el primer trimestre de embarazo se ha relacionado con paladar hendido.

Lactancia: dado el riesgo de rash asociado a la lamotrigina, no se recomienda la lactancia en las GPC sobre TB^(1, 7). Otros autores valorando su potencial antiepiléptico la consideran una opción segura en la lactancia (concentración plasmática del 30% en comparación con los niveles maternos), ya que no se ha informado de efectos adversos⁽⁹⁾.

- Otras situaciones especiales⁽³⁻⁵⁾. Los ancianos muestran un menor aclaramiento de la lamotrigina, con mayores concentraciones plasmáticas y semivida más prolongada. La lamotrigina se fija a tejidos con melanina, por lo que en tratamientos a largo plazo deben realizarse revisiones oftalmológicas. En casos de insuficiencia renal podría ser necesario disminuir la dosis de mantenimiento. Los pacientes en hemodiálisis requieren dosis extra de lamotrigina. En caso de insuficiencia hepática se recomienda reducir la posología de la lamotrigina de forma proporcional: 50% de dosis en estadio de grado B y 75% en el grado C de la escala Child-Pugh. La lamotrigina disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo que se recomienda utilizar otros métodos anticonceptivos. Si suspende la toma del anticonceptivo oral, la dosis de lamotrigina puede necesitar reducirse hasta el 50%.

- Contraindicaciones. No usar si existe alergia probada a lamotrigina.

- Intoxicación. Produce ataxia, nistagmos, alteración del nivel de conciencia y coma. Debe manejarse en un servicio de urgencias con las medidas de sostén oportunas.

- Interacciones. La fenitoína, carbamazepina, primidona, fenobarbital, paracetamol y rifampicina aumentan el aclaramiento de lamotrigina. En combinación con estos fármacos se debe duplicar la dosis de lamotrigina. La interacción entre CMZ y lamotrigina se ha asociado a un aumento de los signos de toxicidad por la primera por lo que no es una asociación muy recomendable. La sertralina y el valproato sódico inhiben el metabolismo de la lamotrigina. En combinación con valproato se debe reducir a la mitad la dosis de lamo-

trigina. No parece interactuar de forma clínicamente relevante con litio. Su efecto sedante puede incrementarse con el uso de otros depresores del SNC.

- Procedimientos de vigilancia. No es necesaria la monitorización de los niveles plasmáticos de lamotrigina. Iniciar el tratamiento gradualmente para minimizar el riesgo de rash cutáneo (dosis iniciales de 25 mg/día durante 2 semanas, e ir aumentando 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis deseada, en torno a 100-400 mg/día). En combinación con valproato se debe reducir a la mitad la dosis de lamotrigina y en combinación con CMZ se duplica la dosis (en ambos casos la escalada de dosis se hará más lenta). Informar al inicio del tratamiento con lamotrigina de la necesidad de buscar atención médica urgentemente si aparece rash cutáneo. Si se sospecha que la erupción cutánea está relacionada con lamotrigina se debe suspender su administración gradualmente para minimizar el riesgo de desestabilización.

- Reacciones adversas graves poco frecuentes. Se han comunicado erupciones cutáneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica). La incidencia de estas RA es de aproximadamente 0.8% en niños y del 0.3% en los adultos con epilepsia. En el tratamiento del TB y otros trastornos del comportamiento, la incidencia es del 0.08% en los sujetos tratados en monoterapia y del 0.13% en politerapia. Estas RA pueden formar parte de un síndrome de hipersensibilidad que incluye fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías hepáticas y/o sanguíneas. Raras veces puede conducir a un estado de coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico. Cuando un paciente desarrolle signos de erupción cutánea grave (rash confluyente y extendido, purpúrico o doloroso a la palpación, con compromiso del cuello o de la zona superior del tronco, de ojos, labios, boca, etc., asociado a fiebre, afectación del estado general) se debe suspender lamotrigina (y valproato si se estuviera administrando) e ingresar al paciente para control y tratamiento hospitalario.

Otras RA graves poco frecuentes son discrasias sanguíneas, activación de ideas o comportamiento suicida⁽⁶⁾.

5.-Oxcarbazepina.

La oxcarbazepina deriva estructuralmente de la carbamazepina, y según las GPC presenta una eficacia eutimizante similar, siendo las principales diferencias farmacocinéticas. No necesita control de niveles plasmáticos.

- Aspectos farmacológicos. Presenta menos interacciones (no se metaboliza por el citocromo P450), y es mejor tolerada (no presenta los metabolitos ac-

tivos responsable de la mayor parte de las RA neurológicas de la CMZ). Es el fármaco de elección para pacientes susceptibles de tratamiento con CMZ y polimedicados^(1, 2). Ejerce su actividad principalmente a través del metabolito 10-monohidróxido (MHD). El mecanismo de acción de la oxcarbazepina y del MHD se debe al bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes, estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición de la descarga neuronal repetitiva y reducción de la propagación de impulsos sinápticos. Se absorbe bien por vía oral (los alimentos no afectan la absorción) y su metabolito se une en un 40% a proteínas plasmáticas. La semivida de oxcarbazepina es de 1,3 a 2,3 horas y la del MHD es de 9,3 a 11 horas. La excreción es fundamentalmente por vía renal. En monoterapia, la dosis inicial es de 300 mg/12 horas (8-10 mg/kg/día, dividida en dos tomas separadas), que puede aumentarse a razón de 600 mg/día a intervalos semanales. Los efectos terapéuticos se observan a dosis entre 600 mg/día y 2.400 mg/día.

- Reacciones adversas frecuentes. Propuesta de actuación⁽³⁻⁶⁾.

RA sobre el SNC. La sedación aparece en >10% de los tratados y es dosis dependiente. Es menos frecuente que con la CMZ y mayor en combinación con otros anticonvulsivantes. Desaparece con el tiempo y con dosis bajas. Otras RA son mareo, ataxia, nerviosismo, cefalea, confusión y fatiga.

RA gastrointestinales. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia y diarrea.

Otras RA. Puede producir molestias respiratorias altas, vértigo, visión anormal, diplopía y crisis oculogiras. Erupciones cutáneas (4-5%) que remiten tras la suspensión del fármaco.

- Situaciones especiales. Interacciones⁽¹⁻⁵⁾.

Embarazo: se ha asociado con fisura palatina y, dada su relación estructural con la CMZ considerada teratogénica en humanos, se desaconseja su uso⁽¹⁰⁾.

Lactancia: la oxcarbazepina pasa a la leche materna. Se desconocen los efectos para el neonato por lo que debe interrumpirse la lactancia.

Otras situaciones especiales: puesto que la oxcarbazepina tiene una estructura química tricíclica, no se recomienda administrar con IMAOs. Puede empeorar el glaucoma de ángulo cerrado. Requiere reducción de la dosis a la mitad en pacientes con insuficiencia renal y en ancianos.

- Contraindicaciones. En pacientes con hipersensibilidad a oxcarbazepina. El 25% de los pacientes con

sensibilidad a la CMZ presentan sensibilidad cruzada con la oxcarbazepina.

- Sobredosificación. No se han notificado fallecimientos. La ingesta máxima comunicada es de 24 gr con recuperación posterior y sin secuelas.⁽³⁾

-Interacciones. Al inhibir el CYP2C19, aumenta los niveles de fenobarbital y fenitoína. Induce el CYP3A4 y CYP3A5 por lo que disminuye los niveles de anticonceptivos orales, CMZ y antagonistas del calcio. Por la inducción de UDP-glucuroniltransferasa disminuye los niveles de ácido valproico y lamotrigina.

- Procedimientos de vigilancia y monitorización. No es necesaria la monitorización de niveles plasmáticos ni precisa una vigilancia específica. Se recomienda evaluar la función hepática y renal, determinar los niveles de sodio al inicio y a las 6-8 semanas. Si no se han modificado no es necesario repetir hasta nuevo cambio de dosis o ante sospecha clínica de hiponatremia. Preguntar por hipersensibilidad conocida a CMZ u oxcarbazepina.

- Reacciones adversas graves poco frecuentes. Se ha descrito hiponatremia con mayor frecuencia que con CMZ (2,5% hiponatremia sintomática que requerir asistencia médica urgente). El riesgo aumenta en pacientes que recibieron tratamiento concomitante con fármacos natriuréticos. Puede requerirse restricción de líquidos o monitorización de sodio (no se recomienda su asociación con litio). Se han descrito casos⁽¹⁴⁾ de hipersensibilidad a oxcarbazepina con afectación hepática, cutánea y pulmonar.

6.- Conclusiones.

El tratamiento de mantenimiento del TB para profilaxis de recurrencias es difícil para el clínico por la complejidad que supone la elección de qué EEA prescribir. Ante esta complejidad son de ayuda las recomendaciones de las GPC pero sólo con el conocimiento profundo del cada fármaco EEA, de su perfil farmacocinético, de reacciones adversas e interacciones puede el clínico lograr una acertada elección de la pauta farmacológica para cada paciente y ser responsable de los riesgos que implica su uso.

Bibliografía.

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH /AEN Núm. 2012.
2. Vieta E, Murru A, Puejo MJ. Guía sobre el manejo del Trastorno Bipolar a Catalunya. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació

- ció i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya 2010.
3. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2010.
 4. Akiskal HS, Tohen M. Bipolar psychopharmacotherapy: caring for the patient. 2 ed. 2011. Ed Wiley- Blackwell. Disponible en ePDF 9780470975107; Wiley online Library 9780470975114, ePub 9780470976982.
 5. Sadock BJ, Sadock VA. Sinopsis de Psiquiatria de Kaplan & Sadock 9ª Edición 2004 Ed Waverly hispanica S.A.
 6. Stahl SM. Psicofarmacología esencial de Stahl. Guía del prescriptor. 4ª ed. Madrid. Aula Médica. 2013. National Institute for Health, Clinical Excellence (NICE).
 7. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. London: The British Psychological Society and Gaskell; 2006.
 8. Bowden CL. Valproate. Bipolar disord 2003. 5. 189-202.
 9. Appiani F. Efectos adversos y seguridad en psicofármacos. 1ªed. Buenos Aires. Ed Akadia, 2009.
 10. García L, Cardona X, Cuesta L, Delgado L, Grau M y Laceras M. Recomendaciones terapéuticas en el embarazo, posparto y la lactancia. In: Soler-Insa P, Gascón J, editores. Recomendaciones terapéuticas en los Trastornos Mentales. Barcelona: Ars Médica; 2005.
 11. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, et. al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. N Engl J Med; 2001; 344 (15): 1132-8.
 12. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa. Uso de lamotrigina durante el embarazo: riesgo de fisuras orales. 2006.
 13. GlaxoSmithKline. The lamotrigine pregnancy registry Wilmington. 2010 Disponible en <http://pregnancyregistry.gsk.com/lamotrigine.html>.
 14. Hernández Pérez JM, Hernández García CE. Síndrome de hipersensibilidad a la oxcarbazepina. An Med Interna (Madrid). 2008; 25:200.

Fentanilo transdérmico (“parches”): recordatorio acerca de los daños potenciales que pueden llegar a poner en peligro la vida y son causados por la exposición accidental

*Joaquín Montalar Salcedo
Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

*e-mail para correspondencia: montalar_joa@gva.es

Recibido el 23/06/2014 y aceptado el 02/09/2014.

El autor declara la no existencia de conflictos de interés

Un parche transdérmico es una forma galénica consistente en un reservorio con principio activo que se libera lentamente al aplicarlo sobre la piel. Su objetivo es que el fármaco pase a la circulación sistémica a través de la piel y no que ejerza la actividad del fármaco en la propia piel.

Los parches transdérmicos se componen de una lámina impermeable con una capa adhesiva, que contiene los activos dispersados. Estos parches, generan una oclusión en la zona que facilita la entrada de activos a través de la piel y los libera de forma gradual, según el caso, consiguiendo una acción sostenida. Los activos penetran hasta la dermis, ejerciendo su acción en la

zona, y distribuyéndose en el organismo mediante el torrente sanguíneo.

El fentanilo es un analgésico de tipo opioide que se utiliza en forma de administración transdérmica, es decir, en parches que se aplican para que el medicamento sea absorbido a través de la piel. En España se comercializan bajo diferentes nombres comerciales, como ‘Durogesic®’, ‘Fendivia®’ y ‘Matrifren®’ y medicamentos genéricos de diversos laboratorios farmacéuticos.

Actualmente, continúan notificándose casos de exposición accidental a fentanilo transdérmico en personas, especialmente niños, que no se encuentran en tratamiento con estos parches. Con el fin de evitar potenciales daños que supongan una amenaza para la vida causados por la exposición accidental a fentanilo, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido una nota informativa¹ en la que se recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de proporcionar, tanto a los pacientes como a los cuidadores, información clara sobre el riesgo de transferencia accidental del parche, su ingesta accidental y la necesidad de eliminación adecuada del mismo, con las siguientes recomendaciones:

- **Exposición accidental por transferencia del parche:** advertir que si se transfiere accidentalmente un parche a otra persona, dicho parche deberá ser retirado inmediatamente.
- **Ingesta accidental:** para evitar que tal circunstancia ocurra se debe instar a elegir cuidadosamente el lugar de aplicación del parche y a comprobar la correcta adhesión del mismo.
- **Parches usados:** advertir que los parches, una vez usados, deben ser doblados de manera que el lado adhesivo se adhiera a sí mismo y que, posteriormente, deben ser desechados de manera segura.

1. Nota informativa MUH (FV), 7/2014 “Parches transdérmicos de fentanilo: riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches”. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_07-2014-fentanilo.htm. Fecha de consulta: Junio 2014.

Notas de seguridad

IVABRADINA (CORLENTOR®, PROCORALAN®): RESTRICCIONES DE USO EN PACIENTES CON ANGINA DE PECHO CRÓNICA ESTABLE

Ivabradina (Corlentor®, Procoralan®) es un fármaco que reduce la frecuencia cardíaca actuando sobre el nodo sinusal. Sus indicaciones autorizadas incluyen el tratamiento de insuficiencia cardíaca y los síntomas de angina de pecho estable crónica en determinados pacientes y condiciones clínicas.

Tras la finalización del estudio SIGNIFY, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado su impacto en el balance beneficio-riesgo para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable, y en el contexto de los resultados de estudios previos. Sus conclusiones han sido las siguientes:

- Ivabradina no tiene efectos beneficiosos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria, por lo que su uso en estos pacientes únicamente aporta beneficios en el tratamiento sintomático.
- El estudio SIGNIFY muestra un incremento pequeño pero significativo de riesgo cardiovascular (variable compuesta por muerte cardiovascular e infarto de miocardio no mortal), en pacientes con angina de pecho sintomática. Aunque este estudio permitía la utilización de dosis mayores a las autorizadas, ello no explica totalmente este resultado.
- El análisis agregado de los resultados de los ensayos indica un incremento del riesgo de aparición de fibrilación auricular en los pacientes en tratamiento.
- El balance beneficio-riesgo de ivabradina en angina de pecho estable crónica se mantiene favorable como tratamiento sintomático siempre y cuando se sigan determinadas condiciones de uso que se incluirán en la ficha técnica, una vez valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y ratificadas por la Comisión Europea.

Teniendo en cuenta las medidas propuestas por el PRAC, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda lo siguiente en relación al tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable:

- El tratamiento con ivabradina solo debe iniciarse si la frecuencia cardíaca en reposo del paciente es de al menos 70 lpm, con una dosis de inicio no superior a 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día en pacientes mayores de 75 años).

- Si el paciente permanece sintomático después de 3 o 4 semanas de tratamiento, la dosis inicial se tolera bien y la frecuencia cardíaca en reposo es de al menos 60 lpm, la dosis se puede incrementar a 7,5 mg dos veces al día, la cual es la dosis máxima de mantenimiento.
- El tratamiento debe suspenderse si los síntomas de angina no mejoran después de 3 meses de tratamiento. También debe valorarse la suspensión si la mejoría en la sintomatología es limitada y no hay una disminución clínicamente significativa de la frecuencia cardíaca.
- Se recomienda monitorizar la frecuencia cardíaca antes del inicio de tratamiento y después de un aumento o disminución de la dosis.
- En caso de fibrilación auricular, interrumpir el tratamiento.
- No utilizar ivabradina en combinación con diltiazem o verapamilo en ninguna de sus indicaciones.

ÁCIDO VALPROICO: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN NIÑAS Y MUJERES CON CAPACIDAD DE GESTACIÓN

El ácido valproico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica, cuyo mecanismo de acción principal se relaciona con el aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

En España se encuentran actualmente comercializados con dicho principio activo los siguientes medicamentos: Depakine y ácido valproico G.E.S; también se encuentra disponible en forma de valpromida (Depamide®). Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento de las epilepsias generalizadas o parciales y los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Es conocido el riesgo asociado a ácido valproico de desarrollar malformaciones congénitas. Sin embargo, nuevos trabajos publicados en los últimos años indicativos de la asociación de ácido valproico con alteraciones en el desarrollo en niños expuestos intraútero, han motivado que el PRAC realice una nueva evaluación del balance beneficio-riesgo de este medicamento cuando se administra a niñas, a mujeres con capacidad de gestación y a mujeres embarazadas.

Las conclusiones obtenidas han sido las siguientes:

- El riesgo ya conocido de que aparezcan malformaciones congénitas en niños nacidos de madres que tomaron ácido valproico en monoterapia durante el embarazo es del 10,73% (95% CI: 8,16-13,29) frente al 2-3% de la población general. Las malformaciones más comunes son: defectos del tubo neural, dismorfia facial, paladar hendido y labio leporino, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extre-

midades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y anomalías múltiples con afectación de varios órganos y sistemas.

- Los datos indican que el ácido valproico puede provocar trastornos en el desarrollo físico o en el neurodesarrollo de los niños que han sido expuestos intraútero. No se puede determinar con exactitud cual es el periodo gestacional de riesgo y no puede descartarse que dicho riesgo exista durante todo el embarazo. Estudios realizados en preescolares con exposición intrauterina a este medicamento han mostrado que hasta un 30-40% de los niños presentaban algún trastorno en el desarrollo temprano como retraso al caminar y hablar, problemas de memoria, dificultad en el habla y el lenguaje y menor cociente intelectual.
- Tanto el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas como el de presentar trastornos del desarrollo, son dependientes de la dosis, si bien no ha podido llegar a establecerse un umbral de dosis por debajo del cual dichos riesgos sean inexistentes.
- Los datos disponibles también han mostrado que puede existir un incremento del riesgo de presentar autismo infantil y otros trastornos del espectro autista en comparación con la población general.
- Datos limitados sugieren que estos niños podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

En base a las citadas conclusiones y dados los riesgos que acaban de exponerse, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- No debe administrarse ácido valproico ni a niñas, ni a mujeres con capacidad de gestación ni a mujeres embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.
- Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que dure el tratamiento y se les explicará detalladamente los riesgos que correrá el feto en caso de embarazo.
- Se deberá informar a las mujeres en tratamiento que en caso de embarazo no deben suspender la medicación sin consultar previamente a su médico.
- Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y los riesgos, considerándose otras alternativas terapéuticas. Si finalmente se decidiese continuar con el tratamiento:
 - Se utilizará la menor dosis eficaz de ácido valproico, fraccionando la dosis diaria en varias

tomas a lo largo del día. Preferiblemente se utilizarán formulaciones de liberación prolongada.

- Se iniciará precozmente la monitorización prenatal para vigilar el desarrollo del feto.
- Se informará al pediatra y profesional de enfermería encargados de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

La AEMPS está actualizando las fichas técnicas y los prospectos de medicamentos con ácido valproico, que estarán próximamente disponibles en su página Web: www.aemps.gob.es, junto con material suplementario informativo tanto para los profesionales sanitarios como para las pacientes.

ACECLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO

Aceclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo disponible en España bajo los nombres comerciales: Airtal®, Aclocen®, Aracenac®, Falcol®, Gerbin® y Aceclofenaco EFG. Sus indicaciones autorizadas incluyen el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos, así como patología reumática.

Aceclofenaco está estructuralmente relacionado con diclofenaco, metabolizándose fundamentalmente a un derivado hidroxilado y a diclofenaco.

Tal y como comunicó la AEMPS en su Nota Informativa MUH (FV), 16/2013, durante el año 2013 se revisó el riesgo cardiovascular de diclofenaco de administración sistémica, concluyéndose que el uso de diclofenaco se asocia a un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial, de magnitud similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib), particularmente cuando se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo.

A la luz de estas conclusiones, y puesto que aceclofenaco se metaboliza en diclofenaco y se relaciona estructuralmente con él, se ha procedido también a evaluar su riesgo cardiovascular.

La evaluación realizada ha puesto de manifiesto que el perfil de aceclofenaco es similar al de diclofenaco en lo que respecta al riesgo trombótico. Así los datos procedentes de estudios epidemiológicos recientes, muestran un incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, particularmente a altas dosis y durante periodos prolongados de tratamiento) en pacientes tratados con aceclofenaco.

De acuerdo a la información anteriormente expuesta, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios acerca de las nuevas restricciones de uso para aceclofenaco de administración sistémica:

- Se contraindica la administración de aceclofenaco en pacientes con:
 - Cardiopatía isquémica.
 - Insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación II-IV NYHA).
 - Enfermedad arterial periférica.
 - Enfermedad cerebrovascular.
- En pacientes con:
 - Factores de riesgo cardiovascular.
 - Antecedentes de sangrado cerebrovascular.
 - Insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación I NYHA).

Sólo se administrará tratamiento con aceclofenaco tras haber realizado una cuidadosa evaluación del riesgo cardiovascular del paciente.

- Dado que los riesgos cardiovasculares de aceclofenaco pueden incrementarse con la dosis y duración del tratamiento, se deberá usar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible, revisando periódicamente tanto la necesidad de administrar este medicamento como los beneficios obtenidos con el mismo.

AGOMELATINA (THYMANAX®, VALDOXAN®) Y TOXICIDAD HEPÁTICA: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO

Agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®) es un antidepresivo autorizado desde el año 2009 para el tratamiento de episodios de depresión mayor en pacientes adultos.

El riesgo de alteraciones hepáticas asociado a agomelatina es conocido y se encuentra descrito en las fichas técnicas de Thymanax® y Valdoxan®, así como las recomendaciones de monitorización de la función hepática en los pacientes en tratamiento, tanto antes del inicio como durante el mismo.

En la revisión periódica del balance beneficio-riesgo de este medicamento, el PRAC ha evaluado los datos actualizados sobre el riesgo de alteraciones hepáticas en el contexto de su uso terapéutico y ha revisado los datos disponibles sobre el cumplimiento en la práctica clínica de las recomendaciones actuales de monitorización de la función hepática.

Las conclusiones han sido las siguientes:

- La eficacia en pacientes de 75 años o más no está demostrada, mientras que las reacciones hepá-

ticas pueden ser más severas en este grupo de población.

- El seguimiento de las recomendaciones de monitorización y control de la función hepática y las contraindicaciones a este respecto incluidas en la ficha técnica está siendo irregular.

En base a estas conclusiones, y con objeto de minimizar el riesgo de hepatotoxicidad asociado a la administración de agomelatina, el PRAC ha recomendado contraindicar su uso en pacientes de 75 años o más, reforzar la información de la ficha técnica de Thymanax® y Valdoxan® sobre el riesgo de hepatotoxicidad y el control de la función hepática, e intensificar la información sobre estos aspectos.

Estas recomendaciones deberán ser valoradas por el CHMP de la EMA y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

Teniendo en cuenta las conclusiones del PRAC y en espera de la decisión final europea, la AEMPS, recomienda a los profesionales sanitarios:

- No iniciar nuevos tratamientos con agomelatina en pacientes de 75 años de edad o más.
- Revisar en la siguiente consulta el tratamiento con agomelatina en pacientes en este grupo de edad teniendo en cuenta el tiempo en tratamiento, el beneficio individual en cada paciente y en su caso los datos de función hepática.
- Para todos los pacientes, seguir estrictamente las recomendaciones de control de la función hepática incluidas en las fichas técnicas de Thymanax® y Valdoxan®, las cuales se resumen a continuación:
 - Antes de iniciar el tratamiento: realizar pruebas de función hepática y no iniciar el tratamiento si los valores de las enzimas hepáticas superan en 3 veces el límite superior normal. Valorar si el paciente presenta otros factores de riesgo de alteración hepática
 - Durante el tratamiento: Realizar pruebas de función hepática a las 3, 6, 12 y 24 semanas de iniciar el tratamiento o de incrementar la dosis y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Si se observa una elevación de las enzimas hepáticas, repetir la analítica dentro de las 48 horas siguientes.
 - Suspender inmediatamente el tratamiento si el paciente presenta signos o síntomas sugestivos de daño hepático o se observa un incremento de las enzimas hepáticas de 3 veces el valor superior normal
 - Informar a los pacientes sobre los síntomas sugestivos de daño hepático, indicándoles que, en el caso de que se presenten, busquen atención médica inmediata

DENOSUMAB (PROLIA[®], ▼XGEVA[®]): RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR E HIPOCALCEMIA

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que debido a su mecanismo de acción conduce a la inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que provoca a su vez una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular.

Actualmente existen dos medicamentos autorizados en España con denosumab: Prolia[®] y Xgeva[®].

- Prolia[®] está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres y en varones con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata.
- Xgeva[®] está indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

La osteonecrosis mandibular (ONM) es una reacción adversa conocida para denosumab. Aunque puede aparecer en pacientes que reciben denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, la mayor parte de los casos han tenido lugar en pacientes con cáncer.

La etiología de la ONM es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo: tratamiento previo con bisfosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos, existencia de determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

La hipocalcemia también es un riesgo conocido para denosumab, ya que al inhibir la resorción ósea de los osteoclastos disminuye la liberación del calcio de los huesos al torrente circulatorio. El riesgo de que esta reacción adversa se produzca aumenta con el grado de insuficiencia renal del paciente. Se han producido casos de hipocalcemia sintomática grave, apareciendo la mayoría durante las primeras semanas de tratamiento. Los casos de hipocalcemia grave, pueden manifestarse clínicamente con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, tetania, convulsiones y alteraciones del estado mental del paciente.

Dados los riesgos que acaban de exponerse en relación con denosumab, la AEMPS establece las si-

guientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

1. En relación con el riesgo de osteonecrosis mandibular:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab:
 - deberán evaluarse los factores de riesgo para el desarrollo de ONM.
 - se recomienda realizar una revisión dental y tratamiento preventivo odontológico apropiado.
- No administrar denosumab a pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran cirugía, ni a pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía máxilofacial previa.
- Durante el tratamiento con denosumab:
 - Evitar en lo posible, someter a los pacientes con factores de riesgo a procedimientos dentales invasivos.
 - Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).
- Para aquellos pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento, se establecerá un plan terapéutico individualizado en estrecha colaboración con un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se considerará además la pertinencia de interrumpir temporalmente el tratamiento con denosumab hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo existentes.

2. En relación con el riesgo de hipocalcemia:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab, deberá corregirse la hipocalcemia preexistente.
- Todos los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, especialmente aquellos que presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis.
- La monitorización de los niveles de calcio debe realizarse:
 - Antes de administrar la dosis inicial de Xgeva[®], así como de cada dosis de Prolia[®].
 - Dentro de las dos semanas siguientes a la administración de la dosis inicial en todos los pacientes tratados con Xgeva[®], así como en aquellos tratados con Prolia[®] con riesgo de hipocalcemia (p. ej. pacientes con insuficiencia renal grave).
 - En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en aquellos casos donde esté clínicamente indicado.
- Indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.

INTERFERONES BETA (AVONEX®, BETA-FERON®, EXTAVIA®, REBIF®): RIESGO DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA Y SÍNDROME NEFRÓTICO

Las agencias de medicamentos de la UE, en el seno del PRAC de la EMA, han llevado a cabo la evaluación de los datos disponibles sobre la asociación de microangiopatía trombótica (MAT) y síndrome nefrótico (SN) con el uso de interferones beta en pacientes con esclerosis múltiple.

Estas reacciones se identificaron tras recibirse varios casos a través de los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y su evaluación concluye que el uso de interferones beta puede asociarse con la aparición de MAT, así como de SN con nefropatías subyacentes. En ambos casos, su aparición puede ocurrir transcurridas varias semanas o incluso años desde el inicio del tratamiento. La mayoría de los casos de MAT se manifestaron como púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico.

La MAT es una enfermedad grave caracterizada por la aparición de trombosis microvascular oclusiva y de hemólisis secundaria. Las manifestaciones clínicas iniciales incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición e insuficiencia renal. Entre los resultados de laboratorio sugestivos de MAT se incluyen una disminución del recuento de plaquetas, un aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero y esquistocitos en el frotis de sangre.

Actualmente se encuentran comercializados en España los siguientes medicamentos con interferón beta: interferón beta-1a: Avonex®, Rebif®; interferón beta-1b: Betaferon®, Extavia®. La ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos están siendo actualizados con la información relativa a la MAT y al SN, y pueden consultarse a través de la página Web de la AEMPS.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios implicados en el seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con interferones beta lo siguiente:

- En relación con la microangiopatía trombótica:
 - Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.
 - En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.
- En relación con el síndrome nefrótico:
 - Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

- En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B SECUNDARIA A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Tras la notificación al SEFV de un caso de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) con desenlace mortal en un paciente que había sido tratado con rituximab, el CSMH de la AEMPS ha revisado el impacto clínico que supone la reactivación de este virus cuando se realiza un tratamiento con medicamentos inmunosupresores, así como las recomendaciones actuales de prevención y su abordaje en la práctica clínica.

La reactivación del VHB asociada a la administración de terapia inmunosupresora, quimioterapia o agentes citotóxicos es un hecho conocido y se debe a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infecciones pasadas de VHB. Aunque puede ocurrir al inicio y en cualquier momento del tratamiento, es frecuente que suceda al final de este, por el fenómeno de reconstitución inmunológica. Puede cursar desde una forma asintomática hasta una hepatitis fulminante.

Entre los medicamentos que se han asociado a la reactivación del VHB se encuentran las siguientes:

- Quimioterapia tradicional: ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo, gemcitabina, vinblastina, vincristina, etopósido, docetaxel, bleomicina, mitomicina, doxorubicina, epirubicina.
- Anticuerpos monoclonales: rituximab, ofatumumab, tocilizumab, ustekinumab, alemtuzumab.
- Anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab.
- Corticosteroides: dexametasona, prednisona, prednisolona, metil-prednisolona.

Los datos disponibles actualmente sugieren que la frecuencia observada de la reactivación del VHB asociada a rituximab es superior que con la quimioterapia antineoplásica.

A pesar de que el riesgo de la reactivación de hepatitis B en los pacientes tratados con inmunosupresores es conocida desde hace años, los datos procedentes de encuestas recientes indican que el estudio del perfil serológico del paciente con respecto a la infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor no se realiza de forma rutinaria.

Por esta razón la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que vayan a prescribir tratamiento quimioterápico o inmunosupresor a sus pacientes la necesidad de realizar cribado de VHB (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento.

Asimismo, la AEMPS aconseja seguir las siguientes recomendaciones de tratamiento establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB:

- Pacientes seronegativos para hepatitis B: se recomienda vacunación.
- Pacientes con HBsAg positivo o bien con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos: se realizará prueba de detección de ADN viral y se instaurará tratamiento con un análogo de nucleótido que se mantendrá hasta 12 meses después de finalizar la terapia inmunosupresora.
- En los pacientes con HBsAg positivo:
 - Si los niveles de ADN en suero son bajos (<2.000 UI/ml) y se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un corto periodo de tiempo, se recomienda administrar lamivudina.
 - Si los niveles de ADN en suero son elevados y/o se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un largo periodo de tiempo, se recomienda administrar entecavir o tenofovir.
- En los pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:
 - Si los niveles de ADN en suero son detectables, se recomienda la misma pauta que para los pacientes con HBsAg positivo.
 - Si los niveles de ADN en suero no son detectables:
 - En términos generales se recomienda realizar mediciones periódicas (entre 1 y 3 meses) de transaminasas y ADN, e iniciar tratamiento con un análogo de nucleótido cuando se inicie la reactivación del virus.
 - En pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento con rituximab y/o regímenes combinados en los que no se pueda garantizar realizar mediciones periódicas del ADN viral se recomienda iniciar tratamiento con lamivudina.
 - En pacientes con trasplante de médula ósea o células madre con anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido, si bien el tiempo de tratamiento no está establecido.
 - En pacientes receptores de trasplante de hígado HBsAg negativos de donadores anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido de modo indefinido.

BROMOCRIPTINA (PARLODEL®) EN INHIBICIÓN DE LA LACTANCIA: CONDICIONES DE USO

Parlodel® (bromocriptina) está comercializado en España en comprimidos de 2,5 y 5 mg, autorizado para

la inhibición de la lactancia, hiperprolactinemia, prolactinoma, tratamiento complementario de acromegalia y enfermedad de Parkinson. La presentación de 5 mg únicamente está autorizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Recientemente, el PRAC ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo de bromocriptina en su indicación como inhibidor de la lactancia.

Se han analizado los datos procedentes de notificación espontánea de SRA, de ensayos clínicos, de estudios observacionales y de la literatura científica. En esta revisión no se han incluido otras indicaciones diferentes a la supresión de la lactancia.

Respecto a los datos de seguridad, los casos de SRA cardiovasculares, neurológicas y psiquiátricas notificados no se han considerado elevados en términos absolutos teniendo en cuenta el uso de bromocriptina para esta indicación desde su autorización. De entre los casos graves, un porcentaje elevado tenían otros factores contribuyentes. Además, el post-parto es en sí mismo un periodo de riesgo para este tipo de acontecimientos. Los datos procedentes de estudios observacionales en los que se analizaron los riesgos de hipertensión arterial, acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares y convulsiones no apoyan una asociación con el tratamiento.

No obstante, debido a la existencia de casos notificados sin factores contribuyentes y con una reaparición de la reacción adversa tras una nueva exposición a bromocriptina, no se puede descartar que bromocriptina, pueda incrementar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y trastornos neuropsiquiátricos asociados al periodo post-parto.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto el PRAC ha concluido que el balance beneficio-riesgo de bromocriptina en la inhibición de la lactancia se mantiene favorable, respetando las siguientes condiciones:

- Bromocriptina únicamente debe utilizarse cuando la supresión de la lactación esté médicamente indicada y no de forma rutinaria para la supresión de la lactancia o el alivio de síntomas post-parto como el dolor y tensión mamaria, para los que existen alternativas no farmacológicas o el uso de analgésicos.
- No se debe utilizar en mujeres con hipertensión arterial no controlada, trastornos hipertensivos del embarazo (eclampsia, pre-eclampsia o hipertensión durante el embarazo), hipertensión post-parto, antecedentes de cardiopatía isquémica u otras patologías cardiovasculares graves, así como en aquellas con síntomas o antecedentes de patología psiquiátrica severa.
- La tensión arterial de las pacientes debe vigilarse durante el tratamiento, en particular durante los primeros días.

- En el caso de que se presente hipertensión arterial, dolor torácico o cefalea severa o mantenida indicativa de origen central, el tratamiento deberá suspenderse.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de Medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

USO COMBINADO DE MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (IECA/ARA II): RESTRICCIONES DE USO.

El PRAC ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), constituidos por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y aliskiren (inhibidor directo de la renina) concluyendo que el uso combinado de IECA, ARA II o aliskiren incrementa el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia. Además, no se han observado beneficios adicionales significativos de la terapia combinada frente a la monoterapia en términos

de mortalidad global ni de morbilidad cardiovascular o renal.

En consecuencia las recomendaciones del PRAC tras esta revisión son las siguientes:

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.
- En los casos en los que esta combinación se considerase imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, llevándose a cabo una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.
- La combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.
- Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en combinación con un IECA en aquellos pacientes que se mantienen sintomáticos, a pesar de una terapia óptima, y que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el CHMP y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

El texto íntegro de las alertas de seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS está disponible en la página web: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm>

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, a través de: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/farmacovigilancia> y pudiéndose notificar también a través de la Web <https://www.notificaram.es>.

Reacciones adversas que deben ser notificadas:

Todas las reacciones a medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados por el triángulo negro (▼).

Para el resto de medicamentos: *Reacciones graves*, (que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan hospitalización o prolongación, ocasionen discapacidad o invalidez significativa, constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento y las que se consideren importantes desde el punto de vista médico) y *Reacciones no descritas* en la ficha técnica del medicamento.

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana.

Servicio de Ordenación, Control y Vigilancia de Productos Farmacéuticos.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

C/ Micer Mascó 31-33, 46010 Valencia

Teléfonos: 96.192.83.42 / 96.192.87.88 / 96.192.83.34 / 96.192.87.84

FAX: 961928811

Correo electrónico: farma_vig@gva.es

Notificación electrónica: <http://www.san.gva.es/val/prof/dgf/homedgf.html>

