

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 13, n.º 4 • julio - septiembre 2015



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Riesgo de hipertensión arterial por mirabegrón
- Artralgia grave en pacientes tratados con gliptinas
- Riesgo de miopía y glaucoma por zonisamida

Riesgo de hipertensión arterial por mirabegrón ■

El mirabegrón (▼Betmiga®) es el primero de un nuevo grupo de fármacos agonistas de los receptores β_3 adrenérgicos autorizado para el tratamiento sintomático de la urgencia y el aumento de la frecuencia de micción y/o la incontinencia de urgencia en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.¹

A diferencia de los medicamentos anticolinérgicos, el mirabegrón actúa sobre los receptores β_3 adrenérgicos del músculo detrusor y relaja la musculatura lisa de la vejiga, de forma que aumenta la capacidad de la vejiga y disminuye la frecuencia de las contracciones y, por lo tanto, de las micciones involuntarias.²

En los pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva, tras haber eliminado una causa curable y que hayan fracasado las medidas no farmacológicas, los **fármacos anticolinérgicos** solo ejercen una eficacia modesta. En ensayos clínicos de 3 a 12 meses de duración y con unos 8.000 pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva, el **mirabegrón** ha mostrado una eficacia muy modesta, similar a la de los anticolinérgicos.³

El perfil de efectos adversos de mirabegrón es un poco diferente del de los fármacos anticolinérgicos. Los efectos antimuscarínicos, como la sequedad de boca, han sido menos frecuentes con mirabegrón (1,7 %) que con los anticolinérgicos, por ejemplo la tolterodina (10,4 %). Del mismo modo que los an-

ticolinérgicos, el mirabegrón puede producir arritmias cardíacas (sobre todo taquicardia). Se ha descrito hipertensión arterial dependiente de la dosis. Otros efectos poco frecuentes son la litiasis urinaria y las reacciones cutáneas graves. El mirabegrón puede asociarse a numerosas interacciones a través del citocromo P450, así como a una serie de efectos cardíacos adversos en caso de combinación con un anticolinérgico. No se dispone de datos sobre el grado de seguridad a largo plazo. El aumento de la frecuencia cardíaca, la taquicardia, las reacciones de hipersensibilidad, la prolongación del intervalo QT y la hipertensión se consideran riesgos potencialmente importantes que deben vigilarse en los pacientes tratados.

Aunque el mirabegrón se promueve como un agonista “selectivo” de los receptores β_3 adrenérgicos, presentes sobre todo en la vejiga, esta “selectividad” es relativa y una estimulación parcial de los receptores β_1 adrenérgicos explicaría los efectos cardíacos (véase el cuadro 1).³ Además, puesto que los receptores β_3 también están presentes en el corazón, la toxicidad cardiovascular de los fármacos agonistas de los receptores β_3 adrenérgicos resulta preocupante. El mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con hipertensión grave ni en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o en tratamiento con fármacos que puedan alterar el intervalo QT, ya que estos pacientes han sido excluidos de los ensayos clínicos.⁴⁴

A raíz de la notificación de casos graves de hipertensión arterial en pacientes tratados con mirabegrón, el laboratorio fabricante, de acuerdo con la Agencia

Cuadro 1. Efectos de los agonistas sobre los receptores β -adrenérgicos³

- Los **receptores β_1 adrenérgicos** están presentes principalmente en el **miocardio**. La estimulación de estos receptores aumenta la frecuencia y la contractilidad cardíacas, y causa una aceleración de la conducción auriculoventricular y un aumento de la automaticidad. Una estimulación excesiva puede producir arritmias cardíacas, taquicardia y angina de pecho.
- Los **receptores β_2 adrenérgicos** están presentes sobre el **músculo liso vascular, bronquial, uterino y digestivo**. La estimulación de estos receptores causa vasodilatación, broncodilatación, relajación uterina y disminución de la motilidad intestinal, además de hipopotasemia, temblor muscular e hiperglucemia.
- Los **receptores β_3 adrenérgicos** se encuentran mayoritariamente en el **tejido adiposo** y la **vejiga**, y desempeñan un papel funcional en la relajación de la vejiga. Estos receptores también están presentes en el tubo digestivo y el corazón.

Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ha informado a los profesionales sanitarios acerca de las nuevas recomendaciones de uso de este medicamento:

- El mirabegrón está contraindicado en pacientes con hipertensión grave no controlada, definida como una presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg y/o una presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg.
- Debe medirse la presión arterial antes de iniciar el tratamiento, y de manera periódica a partir de entonces, sobre todo en pacientes con hipertensión.

En los pacientes con incontinencia urinaria de urgencia, la eficacia del tratamiento farmacológico es escasa y, en caso de que se considere conveniente, se recomienda un anticolinérgico del que se disponga de más experiencia de uso. Dado que el mirabegrón tiene un perfil de efectos adversos diferente,

puede considerarse como una alternativa cuando los fármacos anticolinérgicos no se toleren, estén contraindicados o hayan fracasado. Deben vigilarse los efectos adversos cardiovasculares, como las arritmias y la hipertensión arterial, que pueden ser graves.

Bibliografía

1. Novedades terapéuticas 2014 (I). Butll Inf Ter. 2014;25:42-3. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletn_informacion_terapeutica/documents/arxiu/BIT_v25_no7_cast.pdf [citado: 5 de octubre del 2015].
2. Mirabegró. Tractament simptomàtic de la urgència, augment de la freqüència de micció i/o incontinència d'urgència que pot produir-se en pacients adults amb síndrome de bufeta hiperactiva. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). 2014;9. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/informes/mirabegron/Informe_MIRABEGRO_PHFAPC_2014.pdf [citado: 3 de octubre del 2015].
3. Mirabégron. Rev Prescrire. 2015;35:491-6.
4. Rosa GM, Ferrero S, Nitti VW, Wagg A, Saleem T, Chapple CR. Cardiovascular Safety of β_3 -adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder Syndrome. Eur Urol. 25 de septiembre del 2015.

Artralgia grave en pacientes tratados con gliptinas ■

Los hipoglucemiantes inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) o gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina) pueden producir cefalea, aumentar el riesgo de infecciones (nasofaringitis e infección urinaria) y de reacciones de hipersensibilidad,¹ y causar pancreatitis e insuficiencia cardíaca.² Recientemente, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha alertado del riesgo de dolor articular grave e incapacitante asociado al uso de estos fármacos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.³

En un boletín anterior, se describieron los casos notificados de trastornos musculoesqueléticos en pacientes tratados con gliptinas.⁴ Aunque esta toxicidad no se conoce bien y no se mencionaba en la ficha técnica inicial, se han notificado casos de trastornos musculoesqueléticos (mialgias, artralgias y dolor óseo) en pacientes tratados con estos fármacos. Un análisis de las notificaciones espontáneas de reacciones adversas recibidas en el Sistema Español

de Farmacovigilancia reveló que en un 10 % de las notificaciones asociadas a estos fármacos se describían efectos adversos musculoesqueléticos, los terceros más notificados por detrás de los trastornos gastrointestinales y los cutáneos. Los trastornos más notificados fueron las mialgias, el dolor en extremidades y las artralgias.

Desde octubre del 2006 hasta diciembre del 2013, en la base de datos de la FDA se identificaron 33 casos notificados de artralgia grave en pacientes tratados con gliptinas. En la mayoría de los casos, el dolor articular comenzó durante el mes posterior al inicio del tratamiento, si bien este puede aparecer hasta al cabo de unos cuantos años después, y 10 pacientes tuvieron que ser hospitalizados a causa del dolor incapacitante. Por lo general, la artralgia desapareció en menos de un mes tras la suspensión del tratamiento. Ocho pacientes volvieron a experimentar artralgia al reintroducir el fármaco (u otro del mismo grupo). Algunos casos publicados de artritis y artralgias en pacientes tratados con gliptinas revelan que los síntomas se resuelven después de un promedio de 3 meses de la suspensión del tratamiento.⁵

Hasta mayo del 2012, el Sistema Francés de Farmacovigilancia recopiló 10 casos adicionales de artritis

o artralgia (9 con sitagliptina y 1 con saxagliptina). La artralgia se inició entre 7 y 15 días después del inicio del tratamiento. Las artralgias fueron periféricas en la mayoría de los pacientes, y los síntomas se resolvieron al cabo de un mes tras la suspensión del tratamiento. Dos pacientes llevaron a cabo una reexposición positiva y, en uno de ellos, los trastornos reaparecieron tras cambiar a otro inhibidor de la DPP-4, lo que pone de manifiesto un posible efecto de grupo.

Cuando un paciente tratado con una gliptina presenta artralgia, hay que pensar en el fármaco como una posible causa, considerar la suspensión del tratamiento y notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Riesgo de miopía y glaucoma por zonisamida ■

La zonisamida (Zonegran®) es un antiepileptico benzisoxazólico derivado de una sulfamida e inhibidor débil de la anhidrasa carbónica, inicialmente autorizado en monoterapia para el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente.¹ En el año 2013 también se autorizó su indicación como coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización, en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años.² También se utiliza para indicaciones no autorizadas en otras formas de epilepsia en adultos y niños, en la profilaxis de la migraña, en la pérdida de peso, en la enfermedad de Parkinson y en el dolor neuropático.³

Su perfil de efectos no deseados es similar al de otro antiepileptico, el topiramato, que también es un derivado sulfamídico, e incluye alteraciones neuropsiquiátricas y digestivas, acidosis metabólica, hipertermia, y cálculos renales y urinarios.⁴ También se han descrito casos de exantema grave, como el síndrome de Lyell, pancreatitis y rabdomiólisis.^{1,5} A pesar de que entre los trastornos oculares en la ficha técnica de la zonisamida solo se incluye la diplopía, recientemente se ha publicado un caso de miopía y glaucoma de ángulo cerrado inducido por zonisamida.³

La miopía aguda y el glaucoma de ángulo cerrado son efectos adversos conocidos del topiramato, cuyas características clínicas y fisiopatológicas, así como las notificaciones recibidas, se revisaron en un número anterior del boletín.⁶ Un análisis de los primeros casos notificados de miopía aguda y glaucoma por topiramato reveló que, en todas las notificaciones en las que se conocía la indicación, se trataba de una indicación no autorizada.⁷ A partir de los resultados de una revisión sistemática de los estudios publicados, se ha calculado que su prevalencia es de 3 por 100 000 pacientes tratados con topiramato.⁸

Bibliografía

1. Efectos adversos de los nuevos hipoglucemiantes. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2009;7:9-11. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/bulletins/boletín_farmacovigilància/documents/arxiu/bfv_v07_n3e.pdf [citado: 5 de octubre del 2015].
2. Las gliptinas aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca. Butll. Groc. 2014;27:5-6. Disponible en: <http://www.icf.uab.cat/es/pdf/informacio/bg/bg272.14e.pdf> [citado: 5 de octubre del 2015].
3. FDA, 28 de agosto del 2015. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579> [citado: 5 de octubre del 2015].
4. Trastornos musculoesqueléticos inducidos por gliptinas. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2014;12:9-10. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/bulletins/boletín_farmacovigilància/documents/arxiu/BFV_v12_n3e.pdf [citado: 5 de octubre del 2015].
5. Saito T, Ohnuma K, Suzuki H, Dang NH, Hatano R, Ninomiya H, et al. Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors. Diabetes Res Clin Pract. 2013;102:e8-e12.

En un estudio de cohortes de base poblacional, el riesgo de producirse un cierre del ángulo durante el primer mes de tratamiento fue 7,4 veces más alto entre los tratados con topiramato que entre los que no lo recibían.⁹ Si bien más infrecuente, también se ha descrito en niños.¹⁰

El mecanismo implicado en la miopía aguda y el glaucoma de ángulo cerrado por estos fármacos es una efusión ciliocoroidea como consecuencia de una inflamación idiosincrásica del tejido uveal causada por el componente sulfamídico. En la tabla 1 se incluyen fármacos derivados sulfamídicos y que se han asociado —o podrían asociarse— a estos efectos adversos.

Pese a ser un efecto adverso esperado por su mecanismo, no se recoge ni en la ficha técnica ni en el prospecto. El Centro de Farmacovigilancia de Cataluña ha recibido la notificación de un caso de esta asociación en el que el paciente mejoró al suspender la administración de zonisamida. Debe prestarse atención a los síntomas oculares en los pacientes tratados con zonisamida y valorar la retirada del medicamento en caso de que aparezcan. Si se sospecha de esta reacción adversa, agradeceremos que se notifique el caso.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Zonegran. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/04307001/FT_04307001.pdf [citado: 8 de octubre del 2015].
2. Zonisamide chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans. Rev Prescrire. 2014;34:410-1.
3. Weiler DL. Zonisamide-induced angle closure and myopic shift. Optom Vis Sci. 2015;92:e46-e51.
4. Zonisamide en ville: Pas de progrès, mais cher. Rev Prescrire. 2008;28:96.
5. Profil d'effets indésirables du topiramate et du zonisamide. Rev Prescrire. 2014;34:364-5.
6. Miopía y glaucoma por topiramato. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2004;2:5-6. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/bulletins/boletín_farmacovigilància/documents/arxiu/bfv_v02_n2e.pdf [citado: 5 de octubre del 2015].
7. Cereza G, Pedrós C, García N, Laporte JR. Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma. Br J Clin Pharmacol. 2005;60:578-9.
8. Abtahi MA, Abtahi SH, Fazel F, Roomizadeh P, Etemadifar M, Jenab K, et al. Topiramate and the vision: a systematic review. Clin Ophthalmol. 2012;6:117-31.
9. Ho JD, Keller JJ, Tsai CY, Liou SW, Chang CJ, Lin HC. Topiramate use and the risk of glaucoma development: a population-based follow-up study. Am J Ophthalmol. 2013;155:336-41.
10. Rapoport Y, Benegas N, Kuchtey RW, Joos KM. Acute myopia and angle closure glaucoma from topiramate in a seven-year-old: a case report and review of the literature. BMC Pediatr. 2014;14:96.

Tabla 1. Fármacos derivados de las sulfamidas

Grupo terapéutico	Fármaco (nombre comercial)
Hipoglucemiantes (sulfonilureas)	glibenclamida (Daonil [®] , Euglucon [®] , Glucolon [®]) gliclazida (Diamicon [®] y genéricos) glimepirida (Amaryl [®] , Roname [®] y genéricos, con pioglitazona, Tandemact [®]) glipizida (Minodiab [®]) glisentida (Staticum [®])
Antiepilépticos	topiramat (Acomicil [®] , Fagodol [®] , Topamax [®] , Topibrain [®] y genéricos) zonisamida (Zonegran [®])
Diuréticos	hidroclorotiazida (Esidrex [®] , Hidrosaluretil [®] y genéricos) clortalidona (Higrotona [®] , con atenolol, Blokium-Diu [®] , Tenoretic [®] y genéricos, con espironolactona, Aldoleo [®]) bumetanida (Fordiuran [®]) furosemida (Salidur [®] , con triamtereno, Seguril [®] , y genéricos) piretanida (Perbilen [®]) torasemida (Dilutol [®] , Isodiur [®] , Sutril [®] , y genéricos) acetazolamida (Edemox [®]) indapamida (Extur [®] , Tertensif [®] y genéricos, y combinaciones con perindopril, Bipreterax [®] , Preterax [®] y genéricos)
Antibióticos	sulfadiazina (Flammazine [®] , Silvederma [®] y genéricos) sulfacetamida (Denticelso solución [®]) sulfametoxazole-trimetoprim (Septrin [®] , Soltrim [®] , y combinaciones, Balsoprim [®] , Broncovir [®] , Bronquidiazina [®])
Antiglaucomatosos	dorzolamida (Cosopt [®] , Duokopt [®] , Trusopt [®] y genéricos) brinzolamida (Azopt, y combinaciones con timolol, Azarga [®] , o con brimonidina, Simbrinza [®]) acetazolamida (Edemox [®])
Antiinflamatorios no esteroideos	celecoxib (Artilog [®] , Celebrex [®] , Meticel [®] i genèrics)
Antirretrovirales	fosamprenavir (Telzir [®])

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Cristina Iniesta.

Comité editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>