

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 13, n.º 5 • octubre - diciembre 2015



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de lupus eritematoso cutáneo subagudo
- Canagliflozina y riesgo de fractura
- Donepezilo y riesgo de rabdomiólisis y de síndrome neuroléptico maligno
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de lupus eritematoso cutáneo subagudo ■

El lupus inducido por fármacos se ha relacionado con numerosos medicamentos. Se calcula que entre un 5 % y un 10 % de los casos de lupus eritematoso sistémico (LES) son inducidos por medicamentos. Suele presentarse como una forma leve de LES. El diagnóstico de LES por fármacos requiere la administración de un medicamento de forma continua durante como mínimo un mes, la presencia de clínica indicativa y anticuerpos antinucleares (ANA) y antihistona (AHA) positivos, la ausencia de clínica y de ANA antes de la administración del medicamento causante, y la recuperación tras la retirada del medicamento en menos de un año.¹

Algunas publicaciones recientes han alertado de que el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede asociarse a un riesgo, aunque bajo, de padecer lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS).²

El LECS es un subtipo de lupus eritematoso cutáneo caracterizado por la aparición de placas discoides papuloescamosas psoriasiformes o de lesiones políciclicas anulares que se presentan principalmente

en zonas fotoexpuestas, como la zona alrededor del cuello, el hombro y la parte anterior del tórax. Suele cursar con una fotosensibilidad importante, y no es rara la afectación sistémica con artralgias o artritis, astenia y fiebre. En general, esta forma de lupus se resuelve sin dejar cicatrices. En el análisis clínico, a menudo se detectan anticuerpos circulantes anti-Ro/SSA y, con menor frecuencia, anti-La/SSB. La biopsia cutánea revela dermatitis linfocítica, con degeneración vacuolar de la epidermis basal y presencia de queratinocitos necróticos. Por lo general, el LECS sigue una evolución benigna y es muy poco frecuente que vaya acompañado de complicaciones renales, vasculares o neurológicas graves. El LECS aparece al cabo de semanas, meses o incluso años tras la exposición al fármaco.³

Los medicamentos implicados con mayor frecuencia en esta forma de lupus eritematoso cutáneo son los diuréticos tiazídicos, los bloqueantes de canales de calcio y los antifúngicos del grupo de la terbinafina. También se ha asociado a los bloqueantes β -adrenérgicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los quimioterápicos, los antihistamínicos, los inmunosupresores como por ejemplo la leflunomida, los antiepilépticos, las estatinas, los biofármacos y los antiinflamatorios no esteroideos, entre otros fármacos.⁴

No se conoce el mecanismo exacto de la patogenia del LECS inducido por medicamentos. Se ha propuesto que los fármacos podrían provocar un estado de fotosensibilidad que supondría la aparición de las lesiones en pacientes con una predisposición indivi-

dual. También podrían actuar como desencadenantes del LECS la radiación ultravioleta, las sustancias químicas fotosensibilizantes, el tabaco y las infecciones, que provocarían una respuesta autoinmunitaria con elevación de los títulos de anticuerpos anti-Ro/SSA.

Pese al amplio uso de los IBP, solo se han publicado algunos casos de LECS asociados a su uso. No obstante, se sospecha que la prevalencia es más elevada y que se trata de un efecto adverso a menudo infra-diagnosticado.⁵

En un estudio suizo de casos y controles llevado a cabo entre el 2006 y el 2009, a partir de datos del registro de pacientes y de prescripción de medicamentos, se observó que el riesgo de padecer LECS era tres veces mayor en pacientes tratados con un IBP que en la población general (OR=2,9; IC95%, 2,0-4,0).⁶ En una revisión de las historias clínicas de pacientes con lupus eritematoso del servicio de dermatología de un hospital universitario danés durante un período de 19 años, se identificaron 19 casos de LECS asociados al uso de IBP. En 14 casos, la asociación se consideró probable, y en 3, definitiva.²

En resumen, los IBP se han asociado a un riesgo potencial, aunque bajo, de LECS. Ante un caso de LECS en pacientes tratados con un IBP, cabe considerar esta posible asociación. Si se sospecha esta reacción adversa, y para contribuir a tener un mejor conocimiento, debe notificarse el caso al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

1. Lupus inducido por fármacos. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2007;5:17-8. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_farmacovigilancia/documents/axius/bfv_v05_n5e.pdf [citado: 7 de octubre del 2015].
2. Proton pump inhibitors: very low risk of subacute cutaneous lupus erythematosus. Drug Safety Update. 2015;9:2. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/459148/Drug_Safety_Update_-_September_2015_pdf.pdf [citado: 7 de octubre del 2015].
3. Almeyad M, Regnier-Roscher E, Carlotti A, Gouvestre C, Leguern V, Mouthon L, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced and exacerbated by proton pump inhibitors. Dermatology. 2013;226:119-23.
4. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol. 2014;170:342-51.
5. Reich A, Maj J. Subacute cutaneous lupus erythematosus due to proton pump inhibitor intake: case report and literature review. Arch Med Sci. 2012;8:743-74.
6. Grönhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. Br J Dermatol. 2012;167:296-305.

Canagliflozina y riesgo de fractura ■

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2, por sus siglas en inglés) o gliflozinas reducen la reabsorción de la glucosa y aumentan su eliminación en la orina, reduciendo así la glucemia. Se han comercializado la **dapagliflozina** (▼Forxiga[®], y en combinación con metformina, ▼Xigduo[®]), la **canagliflozina** (▼Invokana[®], y en combinación con metformina, ▼Vokanamet[®]) y la **empagliflozina** (▼Jardiance[®]). La combinación de empagliflozina con metformina (▼Synjardy[®]) está autorizada pero todavía no se ha comercializado.

En un boletín anterior, se revisó el perfil de toxicidad de las gliflozinas. Se comentó que los principales efectos adversos son las infecciones genitourinarias, los síntomas relacionados con la depleción de volumen (como la hipotensión postural) y el aumento de las lipoproteínas de baja densidad, y se concluyó que no se conoce su toxicidad a largo plazo, sobre todo sobre el sistema genitourinario, la seguridad cardiovascular y el posible riesgo de neoplasia.¹ También se comentó que las gliflozinas pueden causar un ligero aumento de la excreción de calcio y un hiperparatiroidismo secundario, efectos que pueden ser pasajeros. Aunque la densidad mineral ósea (DMO) no mostró cambios significativos con dapagliflozina durante un año, en los estudios con canagliflozina mostró una pequeña reducción. No obstante, se observó un número más alto de fracturas con canagliflozina que con los fármacos de comparación, sobre

todo en caso de insuficiencia renal y al inicio del tratamiento. Esto motivó que la FDA obligara a realizar un estudio de seguridad ósea como parte de un programa de farmacovigilancia poscomercialización.

El pasado mes de septiembre, la FDA alertó sobre el riesgo de fractura y reducción de la DMO en los pacientes tratados con canagliflozina.² Pese a que en el momento de su comercialización ya se había incluido el riesgo de fractura en el apartado de reacciones adversas de la ficha técnica, se han emitido una nueva advertencia y un aviso de precaución, y se ha añadido el riesgo de reducción de la DMO como reacción adversa. Las fracturas pueden producirse 12 semanas tras el inicio del tratamiento y son habituales después de traumatismos mínimos. En un estudio de poscomercialización con más de 700 pacientes de edad avanzada, los pacientes tratados con canagliflozina presentaron una DMO más baja en la columna lumbar y la cadera, en comparación con los que recibieron placebo, al cabo de 2 años. La FDA anunció que evaluaría si hay otros fármacos del grupo que también aumentan el riesgo de fractura.

Antes de prescribir un tratamiento con canagliflozina, se recomienda considerar los factores que pueden aumentar el riesgo de fractura.

Bibliografía

1. Perfil de toxicidad de las gliflozinas: incertidumbres sobre su seguridad. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2014;12:17-9. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_farmacovigilancia/documents/axius/BFV_v12_n5e.pdf [citado: 5 de octubre del 2015].
2. FDA. 10 de septiembre del 2015. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/Med-Watch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm461876.htm> [citado: 5 de octubre del 2015].

Donepezilo y riesgo de rabdomiólisis y de síndrome neuroléptico maligno ■

La **rabdomiólisis**, que se caracteriza por la presencia de síntomas musculares con un aumento de las cifras de creatina-cinasa (CK) como mínimo 10 veces por encima del límite de normalidad, es un efecto adverso conocido de algunos fármacos, como las estatinas y los fibratos. También pueden estar implicados otros fármacos como los antipsicóticos.^{1,2} El **síndrome neuroléptico maligno** es una reacción adversa rara, pero muy grave, que puede producirse como consecuencia del tratamiento con antipsicóticos. Los síntomas incluyen rigidez muscular extrapiramidal, hipertermia, aumento de la CK, disfunción autónoma (taquicardia, labilidad de la presión arterial, sudoración intensa y taquipnea), depresión del nivel de conciencia y leucocitosis.³

En enero del 2015, la Agencia Canadiense de Medicamentos alertó del riesgo de rabdomiólisis y síndrome neuroléptico maligno en pacientes tratados con donepezilo.⁴ En todo el mundo se han notificado 88 casos de rabdomiólisis y 67 casos de síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con donepezilo. Tres casos de rabdomiólisis y 9 de síndrome neuroléptico maligno fueron mortales. Si bien la mayoría de los pacientes solo presentaron uno de los cuadros, hubo algunos que presentaron ambos. También se han publicado varios casos de rabdomiólisis probablemente asociada al donepezilo⁵ y de síndrome neuroléptico maligno en pacientes tratados con donepezilo.⁶⁻⁸

Aunque estos riesgos ya están incluidos en la ficha técnica, al ser especialmente graves se recomienda lo siguiente:

- Antes de prescribir donepezilo, debe evaluarse si existe riesgo de rabdomiólisis, por ejemplo si los pacientes presentan trastornos musculares, hipotiroidismo no controlado o alteración hepática o renal, o bien si toman algún medicamento que pueda provocarla, como estatinas, antipsicóticos o antidepresivos (por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o de noradrenalina).
- Debe suspenderse el tratamiento si el análisis hematológico revela un aumento de la CK y/o si se diagnostica un cuadro de rabdomiólisis o de síndrome neuroléptico maligno.

Bibliografía

1. Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2014;24:651-9.
2. Risperidone: rhabdomyolyses. *Rev Prescrire.* 2013;33:189.
3. Síndrome neuroléptico maligno. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2004;2:17-9. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletín_farmacovigilància/documents/anxius/bfv_vo2_n5e.pdf [citado: 7 de octubre del 2015].
4. Santé Canada. Summary safety review. Aricept (donepezil) - risk of rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome. 21 de enero del 2015. Disponible en: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43469a-eng.php> [citado: 7 de octubre del 2015].
5. Sahin OZ, Ayaz T, Yuce S, Sumer F, Sahin SB. A rare case of acute renal failure secondary to rhabdomyolysis probably induced by donepezil. *Case Rep Nephrol.* 2014;2014:214359.
6. Matsumoto T, Kawanishi C, Isojima D, Iseki E, Kishida I, Kosaka K. Neuroleptic malignant syndrome induced by donepezil. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7:101-3.
7. Grace JB, Thompson P. Neuroleptic malignant like syndrome in two patients on cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:193-4.
8. Warwick TC, Moningi V, Jami P, Lucas K, Molokwu O, Moningi S. Neuroleptic malignant syndrome variant

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Textos completos de las comunicaciones:
<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretad/alertes/seguretad/>

■ Micofenolato de mofetil y micofenolato sódico: riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo

En el pasado mes de octubre la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) informó sobre el aumento del riesgo de malformaciones congénitas y de aborto espontáneo en pacientes embarazadas tratadas con micofenolato de mofetil o con micofenolato sódico.

Tanto el micofenolato de mofetil como el micofenolato sódico son dos profármacos que, después de ser administrados, se transforman rápidamente en la forma activa, el ácido micofenólico, que es un potente inmunosupresor que actúa sobre los linfocitos B y T. En combinación con la ciclosporina y los corticoides, el micofenolato sódico está indicado en la profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal alogénico en los adultos y el micofenolato de mofetil está indicado en la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante y también del cardíaco y del hepático.

Después de revisar los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas de estos dos medicamentos, se confirma su potente riesgo teratógeno. La incidencia de malformaciones congénitas se estima entre un 23% y un 27% de los recién nacidos vivos de las mujeres expuestas al micofenolato de mofetil durante el embarazo, mientras que en las mujeres que han recibido otros inmunosupresores durante la gestación la incidencia de dichas malformaciones se sitúa entre un 4% y un 5%.

Las malformaciones más frecuentes han sido: **faciales**, como el labio leporino, la hendidura palatina, la micrognatia y el hipertelorismo; **oculares**, como el coloboma;

óticas, como la atresia del conducto auditivo externo; **traqueoesofágicas**, como la atresia del esófago; **digitales**, como la polidactilia y la sindactilia; **renales**; **cardiacas**, como los defectos de los tabiques auriculares y ventriculares, y **neurológicos**, como la espina bífida.

Se han notificado casos de aborto espontáneo en un 45% a un 49% de las mujeres expuestas en el micofenolato de mofetil, comparado con el 12-13% de las mujeres que han recibido otros inmunosupresores durante el embarazo.

Después de dicha revisión, la AEMPS recomienda:

- Que en el caso de las mujeres embarazadas sólo se administre el micofenolato de mofetil o el micofenolato sódico si no se puede utilizar otra alternativa terapéutica disponible.
- Que antes de administrarlos en las mujeres con capacidad de gestación:
 - Hay que descartar la existencia de un embarazo. Se recomienda realizar dos analíticas para descartarlo, en sangre u orina, separadas entre 8 y 10 días.
 - Es necesario que las mujeres adopten medidas anticonceptivas eficaces: se recomienda utilizar simultáneamente dos métodos anticonceptivos mientras dure el tratamiento y continuar de esta forma hasta 6 semanas después de haberlo suspendido.
- Que los hombres utilicen preservativo en las relaciones sexuales mientras dure el tratamiento y hasta 90 días después de suspenderlo, y que sus parejas utilicen medidas anticonceptivas durante el mismo periodo de tiempo.

Más información:

[Alerta farmacia referencia 2015101](#)

■ Dimetilfumarato: nuevas recomendaciones de uso para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El dimetilfumarato (Tecfidera®) es un éster del ácido fumárico que está autorizado para el tratamiento

de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente. A raíz de algunos casos descritos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con dimetilfumarato, se han publicado nuevas recomendaciones de uso con el fin de minimizar su riesgo.

Desde su comercialización en el año 2013, se han identificado en todo el mundo tres casos de LMP en pacientes tratados con Tecfidera®. Ninguno de estos pacientes había recibido tratamiento previo con fármacos asociados a un riesgo de LMP y todos tenían anticuerpos anti-VJC positivos en el momento del diagnóstico de LMP. La aparición de una linfopenia grave y prolongada (recuento de linfocitos de menos de 0,5x10⁹/l a lo largo de más de seis meses) durante el tratamiento con dimetilfumarato ha sido identificada como un posible factor de riesgo de desarrollar LMP. También se han notificado algunos casos de LMP en pacientes tratados con diferentes preparados de dimetilfumarato para la psoriasis, que es una indicación autorizada en otros países.¹

Después de revisar los datos disponibles y de acuerdo con la Agencia Europea, la AEMPS recomienda:

- Realizar un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento y después cada 3 meses, y disponer de una resonancia magnética (RMN) cerebral de referencia.
- En caso de linfopenia grave y prolongada, hay que considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Si se decide continuar el tratamiento después de valorar la relación beneficio-riesgo, se recomienda llevar una vigilancia más estrecha de los pacientes con la realización de RMN con más frecuencia.
- Siempre que se sospeche LMP, hay que suspender de forma inmediata el tratamiento hasta descartar su diagnóstico.

Bibliografía

1. Bartsch T, Rempe T, Wrede A, Leyboldt F, Brück W, Adams O, et al. Progressive neurologic dysfunction in a psoriasis patient treated with dimethyl fumarate. *Ann Neurol.* 2015;78:501-14.

Més informació:

[Alerta farmàcia referència 2015117](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Cristina Iniеста.

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 baixas: 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>