

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 14, n.º 2 • marzo - abril 2016



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Riesgos del uso de antipsicóticos en niños
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

## Riesgos del uso de antipsicóticos en niños ■

Los antipsicóticos se prescriben para el tratamiento de diferentes trastornos mentales, entre los cuales están los trastornos psicóticos, los trastornos afectivos, los trastornos del control de los impulsos y de la conducta y los tics. A veces, se combinan con otros psicofármacos, con lo que aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos. La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos en niños, adolescentes y adultos jóvenes son patologías graves que, a menudo, requieren del uso de fármacos antipsicóticos. Sin embargo, en diferentes estudios se ha observado que el balance beneficio-riesgo en este grupo de población es menos favorable que en la población adulta. Por un lado, carecemos de datos sobre su eficacia en pacientes pediátricos y, por otro, aumentan las pruebas que indican que los antipsicóticos se asocian a efectos adversos importantes sobre el metabolismo, el sistema nervioso y otros que pueden ser graves.<sup>1</sup>

En los últimos años se ha observado un incremento progresivo del uso de antipsicóticos en niños: de 1,5 a 5 veces, según los países. Este rápido incremento es motivo de preocupación, dado que se conocen poco su eficacia y efectos a largo plazo. A menudo, el uso de antipsicóticos en pediatría se basa en la extrapolación de los datos obtenidos en la población adulta, a pesar de que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los niños son muy distintas de las de los adultos.<sup>2</sup>

Un análisis de la base de datos australiana Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) de prescripción de medicamentos ha identificado un aumento muy importante del uso de los antipsicóticos en niños y adolescentes de hasta 19 años, a pesar de lo limitado de los datos sobre eficacia y seguridad que existen para estos grupos de edad.<sup>3</sup> En Australia, entre los años 2008 y 2011, el uso de **quetiapina** en personas menores de 19 años aumentó más del doble y se observó un uso elevado de este fármaco a dosis bajas (25 mg). La quetiapina a dosis bajas en adultos se ha asociado a aumento de peso y aumento del índice de masa corporal, pero los datos en niños son escasos. El uso de **risperidona** aumentó en un 46% en pacientes pediátricos. En niños y adolescentes menores de 18 años fue el antipsicótico más prescrito. El incremento de los últimos años en el uso de risperidona se ha atribuido al aumento de su uso en el tratamiento de los trastornos del espectro autista.<sup>4</sup>

En Estados Unidos, también se ha alertado de un rápido incremento del uso de antipsicóticos (entre otros, risperidona y quetiapina) en niños menores de 3 años.<sup>5</sup> De 2013 a 2014 la prescripción de antipsicóticos aumentó un 50%, aunque muchos psicofármacos no están aprobados para esos grupos de edad. Algunos autores indican que se pueden estar prescribiendo antidepresivos y antipsicóticos para trastornos de la conducta, a pesar de la carencia de datos de estudios publicados sobre los efectos beneficiosos y riesgos en niños pequeños.

En Francia, entre 2006 y 2013 la prescripción de antipsicóticos en niños y adolescentes se ha mantenido estable, porque los clásicos han disminuido, pero los de segunda generación han aumentado.<sup>6</sup> Además, es frecuente su uso en indicaciones no aprobadas.<sup>7</sup>

En Cataluña, entre 2008 y 2013 ha aumentado el consumo de antipsicóticos en todos los grupos de edad.<sup>8</sup> También se ha visto aumentada la prescripción de nuevos antipsicóticos: en 2008 representaban el 70%, mientras que en 2013 suponían ya el 80%.<sup>9</sup>

Actualmente en España solo están autorizados cuatro antipsicóticos atípicos en niños y para indicaciones diferentes. La **risperidona** está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia, episodios maníacos moderados o graves en pacientes con trastorno bipolar a partir de los 18 años, y tratamiento inicial de trastornos de la conducta en niños con retraso mental a partir de los 5 años. El **aripiprazol** está aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia a partir de los 15 años y de los episodios maníacos moderados o graves en pacientes con trastorno bipolar a partir de los 13 años. La **ziprasidona** está aprobada para el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados al trastorno bipolar en niños y adolescentes de 10 a 17 años, y la **paliperidona** está aprobada en la esquizofrenia a partir de los 15 años. No se recomienda la olanzapina ni la quetiapina en personas menores de 18 años, ni tampoco la clozapina en personas menores de 16 años.

Los antipsicóticos de **segunda generación o atípicos** se promueven como fármacos más seguros que los de primera generación, pero se han asociado a efectos adversos más frecuentes y graves en niños y adolescentes que en adultos. Pueden producir efectos adversos de distintos tipos: metabólicos (aumento de peso, obesidad, dislipemia, hiperglucemia, diabetes, resistencia a la insulina), cardíacos, neurológicos (somnolencia, sedación, trastornos extrapiramidales) y endocrinos (hiperprolactinemia).<sup>10</sup>

## ■ Efectos metabólicos adversos

El aumento del hambre y del peso es habitual en pacientes que reciben risperidona. En el caso de los niños, el aumento de peso es proporcionalmente más elevado y más rápido que en el de los adultos. El aumento de peso afecta negativamente a la autoestima de los pacientes y favorece la carencia de cumplimiento del tratamiento y una mala calidad de vida. Además, los efectos sedantes de estos medicamentos deterioran la capacidad cognitiva y el rendimiento académico de los niños.<sup>3</sup>

Los niños con obesidad tienen un mayor riesgo de desarrollar un síndrome metabólico, lo cual incluye un conjunto de factores de riesgo cardiovascular, como prediabetes y diabetes, obesidad abdominal, hipercolesterolemia e hipertensión arterial. El síndrome metabólico mantenido durante la etapa infantil conlleva un riesgo potencial de presentar enfermedad cardiovascular precoz en la edad adulta.

Un estudio observacional prospectivo realizado en Estados Unidos con más de 500 niños y adolescentes sin tratamiento previo que habían iniciado un tratamiento con antipsicóticos, mostró que el tratamiento con antipsicóticos durante 10 semanas se asociaba a efectos cardiometabólicos adversos.<sup>11</sup> Los pacientes

que habían recibido risperidona presentaban un aumento de peso significativo en los 3 primeros meses de tratamiento, con una media de aumento de peso de 5,4 kg. El estudio también mostró un aumento de dislipemia y de resistencia a la insulina. En un estudio con 279 pacientes de 4 a 17 años, el uso de olanzapina, de quetiapina y de risperidona se asoció a un aumento de peso, pero con un perfil de efectos cardiometabólicos distinto.<sup>12</sup> En otro estudio observacional, el tratamiento con antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes (de 4 a 18 años) se asoció a una duplicación del riesgo de sufrir diabetes de tipo II, en comparación con los no tratados.<sup>13</sup>

## ■ Efectos neurológicos y endocrinos

Los niños y adolescentes que reciben antipsicóticos tienen mayor predisposición que los adultos a sufrir trastornos extrapiramidales e hiperprolactinemia. Los hombres parecen más susceptibles a sufrir distonía aguda, y los chicos adolescentes, ginecomastia asociada a hiperprolactinemia. Los efectos extrapiramidales son más frecuentes cuando se utilizan dosis altas. Los antipsicóticos también pueden provocar acatisia e insomnio, que pueden confundirse con un trastorno por déficit de atención con hiperactividad.<sup>3</sup>

También se ha descrito una prolongación del intervalo QTc (> 430 ms) en niños y adolescentes tratados con ziprasidona.<sup>14</sup>

## ■ Notificaciones recibidas

Un análisis de las sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de antipsicóticos atípicos en niños notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia hasta diciembre de 2012 reveló que casi dos tercios de dichas reacciones eran graves y que el antipsicótico implicado con mayor frecuencia era la risperidona. Las reacciones más frecuentes fueron las neurológicas, seguidas de las endocrinometabólicas y las cardiovasculares. Más de la mitad de los antipsicóticos se utilizaron fuera de las indicaciones autorizadas.<sup>15</sup>

## ■ Seguimiento y control de los efectos adversos

Se recomienda hacer un seguimiento de los pacientes tratados en relación con el riesgo cardiometabólico. Hay que identificar precozmente los factores de riesgo, como el tabaco, la historia familiar de diabetes y enfermedad cardíaca, ciertos grupos étnicos y la obesidad. También se aconseja una vigilancia regular del índice de masa corporal (IMC). En los adolescentes, el cálculo del IMC y del IMC por grupos de edad proporciona una información más adecuada del aumento de peso que la medida simple del peso corporal.<sup>3</sup>

Se recomienda el control regular y la intervención en el estilo de vida, como la dieta y el ejercicio físico, cuando haya un aumento del 5% del IMC en los tres primeros meses de tratamiento, en niños con sobrepeso y con otro factor de riesgo asociado (dislipemia,

hipertensión o hiperglucemia), en niños con obesidad y en caso de un aumento  $\geq 0,5$  de los valores del IMC. En niños con hiperprolactinemia no se conocen las repercusiones de la elevación asintomática y subclínica de la prolactina. Por este motivo, no se recomienda hacer una monitorización periódica ni cambiar el tratamiento de los pacientes, excepto en caso de que exista una elevación persistente de la prolactina  $> 1000$  mUI/l y/o manifestaciones clínicas (galactorrea e irregularidades menstruales en las chicas, y ginecomastia, galactorrea y disfunción sexual en los chicos). La hiperprolactinemia afecta negativamente al crecimiento y puede provocar una talla baja. También disminuye la densidad mineral ósea y aumenta el riesgo de osteoporosis.

**En conclusión**, el rápido aumento del uso de antipsicóticos en la población infantil es motivo de preocupación, dado que se conocen poco su eficacia y efectos a largo plazo. Hay muy pocos ensayos clínicos en población pediátrica con estos medicamentos y, a menudo, la práctica clínica se basa en la extrapolación de los datos en adultos. La falta de datos sobre los efectos adversos de los antipsicóticos en niños dificulta el desarrollo de unas recomendaciones que son esenciales para mejorar su uso seguro. Además, hay que conocer mejor los efectos adversos de los antipsicóticos en niños a fin de mejorar la relación beneficio-riesgo. Recuérdese que la notificación de las reacciones adversas que se sospechen en esta población es de especial interés en farmacovigilancia.

## Bibliografía

1. Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, James A, Hollis C, Birchwood M, et al. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of

psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0117166.

- Pozzi M, Cattaneo D, Baldelli S, Fucile S, Capuano A, Bravaccio C, et al. Therapeutic drug monitoring of second-generation antipsychotics in pediatric patients: an observational study in real-life settings. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:285-93.
- Larger concerns with antipsychotics in kids. *NPS MedicineWise*, 2014. [Citado 6 mayo 2016]. Disponible en: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional/health-news-evidence/2014/antipsychotics-in-children>
- Granovetter M. Let's talk therapy: treatments for children with autism. *Lancet*. 2013;382:753.
- Schwarz A. Still in a crib, yet being given antipsychotics. *The New York Times*, 10 de diciembre de 2015. [Citado 6 mayo 2016]. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2015/12/11/us/psychiatric-drugs-are-being-prescribed-to-infants.html?ref=health>
- Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, Tournier M, Verger P. Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24:1181-91.
- Menard ML, Thümmel S, Giannitelli M, Olliac B, Bonnot O, Cohen D. ETAPE Study Group. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol ETAPE. *BMJ Open*. 2016;6:e011020.
- Altimir S, Álvarez M, Montané E. Sobreutilització d'antipsicòtics en l'agitació i la demència en pacients d'edat avançada. *Butll Inf Ter*. 2014;25(2).
- Borrell M, Clusa D. Regió Sanitària Barcelona - Servei Català de la Salut. Una proposta per a la prescripció racional dels neuroleptics. *E-farma RSB*, núm. 23, març 2015. [Citado 9 mayo 2015]. Disponible en: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut\\_territori/barcelona/medicaments\\_i\\_farmacia/butlleti\\_e\\_farma\\_efarma\\_23.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/medicaments_i_farmacia/butlleti_e_farma_efarma_23.pdf)
- Flink J, Sung L, Dvorak CC, Spettigue W, Dupuis LL. The safety of olanzapine in young children: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2014;37:791-804.
- Correll CU, Manu P, Olshansky V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009;302:1765-73.
- Arango C, Giráldez M, Merchán-Naranjo J, Baeza I, Castro-Fornieles J, Alda JA, et al. Second-generation antipsychotic use in children and adolescents: a six-month prospective cohort study in drug-naïve patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:1179-90.
- Sohn M, Talbert J, Blumenschein K, Moga DC. Atypical antipsychotic initiation and the risk of type II diabetes in children and adolescents. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2015;24:583-91.
- James AC. Prescribing antipsychotics for children and adolescents. *Advances Psychiatric Treat*. 2010;16:63-75.
- Libro de resúmenes. XII Jornadas de Farmacovigilancia. [Citado 9 mayo 2016] Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/Farmacovigilancia/2013/docs/libro-resumenes\\_XII-jornadas-FV.pdf](http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/Farmacovigilancia/2013/docs/libro-resumenes_XII-jornadas-FV.pdf)

# Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretats/alertes/seguretats/>

## Riesgo de descompensación y de insuficiencia hepáticas después de la administración de ▼Viekirax

En diciembre pasado, la AEMPS informó sobre la notificación de casos de **descompensación y de insuficiencia hepáticas** en pacientes tratados con Viekirax® como tratamiento antivírico en monoterapia, o en combinación con Exviera® o ribavirina. La mayor parte de los casos graves eran pacientes que antes de empezar el tratamiento antivírico ya presentaban una cirrosis avanzada o descompensada.

Tras la evaluación europea se ha concluido que, aunque la propia enfermedad hepática subyacente dificulta la evaluación de los casos notificados, no puede excluirse el posible riesgo de lesión hepática de estos medicamentos.

Más información en el enlace:

[Alerta de seguridad referencia 2015126](#)

## Natalizumab (▼Tysabri): nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva

Dado el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociado al uso de natalizumab, en los meses de febrero y marzo, la AEMPS informó sobre nuevas medidas orientadas a su diagnóstico precoz. El diagnóstico y tratamiento de la LMP en fase asintomática limita el daño cerebral y mejora la tasa de supervivencia.

En pacientes con anticuerpos anti virus JC positivos que no han recibido tratamiento inmunosupresor antes de recibir natalizumab, el índice de anticuerpos y la

duración del tratamiento determinan el riesgo de desarrollar LMP. Se considera que este riesgo es bajo si el índice de anticuerpos anti virus JC es menor o igual a 0,9 y aumenta sustancialmente cuando el índice logra valores de más de 1,5 en pacientes que han recibido tratamiento con natalizumab durante más de dos años.

Más información en el enlace:

[Alerta de seguridad referencia 2016012.2](#)

## ■ Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina: riesgo de cetoacidosis diabética

La canagliflozina (▼Invokana® y ▼Vokanamet®, este último en combinación con metformina), la dapagliflozina (▼Forxiga® y ▼Xigduo®, este último combinado con metformina) y la empagliflozina (▼Jardiance®) son antidiabéticos orales, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2), indicados en adultos con diabetes *mellitus* de tipo 2 en monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes. La inhibición del cotransportador, que es responsable de la mayor parte de la reabsorción de glucosa desde la luz de los túbulos renales, aumenta la excreción urinaria de glucosa.

En el proceso de revisión por parte del PRAC se han observado casos graves de cetoacidosis diabética. En muchos casos, la presentación ha sido atípica, sin hiperglucemia, como es habitual en una cetoacidosis, y algún caso ha cursado con hipoglucemia. Hasta ahora no se ha podido establecer el mecanismo por el cual los inhibidores del SGLT2 pueden desencadenar una cetoacidosis diabética.

Más información en el enlace:

[Alerta de farmacia referencia 2016013](#)

## ■ Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

En mayo, la AEMPS informó sobre un posible riesgo de amputaciones no traumáticas en los miembros infe-

riores en pacientes que reciben canagliflozina. Aunque este tipo de complicaciones son propias de la diabetes mellitus, en un ensayo clínico en curso se ha detectado una incidencia dos veces mayor de amputaciones no traumáticas en extremidades inferiores en los pacientes que reciben canagliflozina. Por este motivo, en Europa se ha considerado necesario llevar a cabo una evaluación de este riesgo potencial.

Más información en el enlace:

[Alerta de farmacia referencia 2016042](#)

## ■ Aflibercept (▼Zaltrap®) y riesgo de osteonecrosis mandibular

El pasado mes de marzo, la AEMPS informó sobre la notificación de casos de osteonecrosis mandibular (OM) en pacientes que reciben aflibercept. La osteonecrosis mandibular es grave y puede afectar de manera relevante a la calidad de vida de los pacientes.

El aflibercept es una proteína de fusión recombinante que bloquea la activación de los receptores VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y la proliferación de células endoteliales. Está indicado para el tratamiento del cáncer de colon metastásico resistente o que ha progresado, en combinación con irinotecán/5-fluorouracilo/ácido folínico, que no haya respondido a oxaliplatino.

A pesar de que se desconoce el mecanismo mediante el cual el aflibercept provocaría la OM, se han identificado algunos factores de riesgo que favorecen este trastorno, como tratamiento previo con bifosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procesos dentales invasivos y otras enfermedades concurrentes (enfermedad dental previa), tabaco, cáncer con lesiones óseas y tratamientos concomitantes (quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticoides y radioterapia de cabeza y cuello).

Más información en el enlace:

[Alerta de seguridad referencia 2016026](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

**Comité editorial** Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, 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](mailto: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](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>