

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 8, n.º 1 • enero - marzo 2010



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Nuevos datos sobre reacciones adversas de las estatinas
- Isotretinoína y trastornos de la audición
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Nuevos datos sobre reacciones adversas de las estatinas ■

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, conocidos como estatinas, son fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de la hipercolesterolemia y en la prevención cardiovascular. En general son fármacos bien tolerados. Los efectos indeseados más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales, cefalea, mareo, astenia, erupciones cutáneas, mialgias, artralgias, parestesias y más raramente polineuropatía, hepatotoxicidad, miopatía y rabdomiólisis.

Recientemente, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha presentado las conclusiones de una revisión de la seguridad de las estatinas sobre el riesgo de alteraciones del sueño, pérdida de memoria, disfunción sexual, depresión, enfermedad pulmonar intersticial y alteraciones de la micción.¹ Esta revisión fue motivada porque en los últimos años se ha acumulado información procedente de casos notificados y de varias publicaciones que sugiere que el uso de estatinas podría estar relacionado con estos efectos indeseados. Las estatinas incluidas en esta revisión

han sido: **atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.**

Algunos datos de ensayos clínicos muestran que las alteraciones del sueño (insomnio, pesadillas) y de pérdida de memoria son más frecuentes en los grupos tratados con algunas estatinas que con placebo. Además, los casos notificados también aportan datos de una relación causal de las estatinas con las alteraciones del sueño, la depresión, la disfunción sexual y la enfermedad pulmonar intersticial (en términos de relación temporal, mejoría con la retirada y reexposición positiva). En cuanto a las alteraciones de la micción, no hay pruebas que apoyen una asociación causal con el uso de estatinas.^{1,2}

La información disponible es variable para cada reacción adversa potencial y para las diferentes estatinas, y tampoco permite discriminar entre ellas en términos de riesgo de presentar las diferentes reacciones adversas evaluadas. Sin embargo, el hecho de que se hayan presentado con diferentes estatinas hace pensar que se trata de efectos de clase.

Tras esta revisión, se ha recomendado actualizar y armonizar las fichas técnicas de todas las estatinas en la Unión Europea para incluir las **alteraciones del sueño** (insomnio y pesadillas), la **pérdida de memoria**, la **depresión**, la **disfunción sexual** y la **enfermedad**

pulmonar intersticial como posibles reacciones adversas, y la necesidad de retirar el tratamiento con estatinas ante la sospecha de una enfermedad pulmonar intersticial.¹ Aunque en febrero de 2008 la Agencia británica de medicamentos ya informó que en Europa se estaba trabajando de forma coordinada para incluir esta nueva información,³ no se ha puesto en práctica hasta ahora.^{4,5}

Últimamente, los efectos de las estatinas sobre las funciones cerebrales han centrado mucho interés y son motivo de controversia. Algunos estudios han hallado efectos beneficiosos sobre los trastornos cognitivos, pero ha ido aumentando el número de casos que relacionan las estatinas con deterioro cognitivo, alteraciones del humor y del comportamiento, como agresividad, depresión y suicidio, que se han atribuido al efecto de la reducción de los niveles de colesterol sobre las funciones del cerebro.⁶⁻⁸

El colesterol es un constituyente esencial de la membrana celular y el principal precursor de los neuroesteroides cerebrales implicados en la neurotransmisión. Se ha sugerido que la reducción de los niveles séricos de colesterol podría también disminuir el colesterol en la membrana celular de las neuronas y disminuir la expresión de los receptores de serotonina en la superficie de la membrana. Dado que las vías serotoninérgicas están implicadas en la inhibición de las conductas impulsivas, la reducción de los niveles de colesterol podría facilitar comportamientos agresivos y violentos. Se cree que la dinámica de otros neurotransmisores también depende de la biodisponibilidad de colesterol y/o de los neuroesteroides en la sinapsis y que, por tanto, el colesterol cerebral y sus metabolitos son necesarios para el funcionamiento correcto de todos los neurotransmisores.⁶

Las estatinas atraviesan la barrera hematoencefálica y podrían disminuir el colesterol en este nivel. Aunque las estatinas con una mayor liposolubilidad podrían estar asociadas a más reacciones psiquiátricas, no hay pruebas concluyentes. Dado que también se han descrito trastornos psiquiátricos con fibratos y ezetimiba,^{7,9} fármacos con los que la reducción del colesterol se consigue por diferentes mecanismos, sería la reducción del colesterol por sí misma la que estaría relacionada con las reacciones adversas psiquiátricas.⁹

Algunos estudios indican que las estatinas pueden inducir o empeorar la disfunción eréctil, aunque no se puede establecer con precisión la prevalencia y/o los factores de riesgo de este efecto adverso.¹⁰ Se han sugerido varias hipótesis, como que la disminución de los niveles de colesterol podría afectar la síntesis de testosterona o bien que según su liposolubilidad actuarían a nivel central o inducirían una neuropatía periférica en los nervios peneanos.

La enfermedad pulmonar intersticial se ha descrito tras meses o años del inicio del tratamiento con estatinas, pero los datos son limitados y la relación causal es difícil de establecer. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente de 14 casos publicados y 162 notificaciones recogidas en la FDA en que se evaluaba esta asociación, los autores sugieren múltiples mecanismos fisiopatológicos posibles, entre ellos un efecto tóxico pulmonar mediado por la inhibición de las fosfolipasas, citotoxicidad desencadenada por alteraciones de la función mitocondrial, o bien alteraciones inmunológicas.²

Conclusión

Las alteraciones del sueño, la pérdida de memoria, la depresión, la disfunción sexual y la enfermedad pulmonar intersticial son reacciones adversas que pueden estar asociadas al tratamiento con estatinas. Hay que conocer estos riesgos con el fin de identificarlos en los pacientes tratados. Aunque estos efectos son poco frecuentes, pueden ser graves y se deben tener presente durante el proceso diagnóstico y retirarlas ante síntomas psiquiátricos o respiratorios.

La notificación de nuevos casos en relación a estatinas y otros hipolipemiantes nos ayudará a caracterizar mejor estas reacciones adversas e identificar factores de riesgo asociados.

Bibliografía

1. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) – Risks of sleep disturbances, memory loss, sexual dysfunction, depression, interstitial lung disease and micronutrient disorders. PhVWP Monthly Report 2009; 0911: 2. Consultado 22 de febrero de 2010. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/7202560gen.pdf>
2. MHRA Public Assessment Report. Statins: updates to product safety information. Consultado 22 de febrero de 2010. Disponible en <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/cono62559.pdf>
3. Statins: class effects identified. Drug Safety Update 2008; 1(7): 2. Consultado 22 de febrero de 2010. Disponible en <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON2033917>
4. Uncommon knowledge. Drug and Therapeutics Bulletin 2009; 47(11): 121.
5. Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas): riesgo de alteraciones del sueño, pérdida de memoria, disfunción sexual, depresión, enfermedad intersticial pulmonar. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Noviembre 2009;5-6. Consultado 22 de febrero de 2010. Disponible en www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/inforMensual-nov09.pdf
6. Martínez-Carpio PA, Barba J, Bedoya-Del Campillo A. Relación entre los niveles circulatorios de colesterol y los trastornos neuropsiquiátricos. Rev Neurol 2009; 48: 261-64.
7. Tatley M, Savage R. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe. Implications for the use of lipid-lowering agents. Drug Safety 2007; 30(3): 195-201.
8. Tuccori M, Lapi F, Testi A, Coli D, Moretti U, Vannacci A, et al. Statin-associated psychiatric adverse events. A case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. Drug Safety 2008; 31(12): 1115-23.
9. Cholesterol lowering drugs. Linked with psychiatric reactions. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2006; 6: 4.
10. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Bagheri H. Statins and erectile dysfunction. Results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. Drug Safety 2009; 32(7): 591-97.

Isotretinoína y trastornos de la audición ■

La isotretinoína (Acnemin®, Dercutane®, Farmacne®, Flexresan®, Isdiben®, Isoacne®, Mayesta® y EFG) es un retinoide de administración oral que está indicada para el tratamiento de formas graves de acné (sobre todo acné quístico y *conglobata*), refractarios a otros tratamientos.

El tratamiento con isotretinoína se ha asociado a déficit auditivo adquirido en personas sin antecedente, según ha publicado el boletín del sistema australiano de farmacovigilancia.¹ Desde 1982, el sistema australiano de farmacovigilancia ha recibido 609 notificaciones de efectos adversos atribuidos a isotretinoína. Entre ellos hubo dos casos de pérdida auditiva unilateral, uno de pérdida auditiva a bajas frecuencias y dos casos de zumbidos de oído (tinnitus). En los cinco casos la isotretinoína era el único fármaco sospechoso. Las edades de los afectados fueron de 14 a 46 años y la duración del tratamiento había sido de 2 a 8 meses. No se conoce el desenlace de estos efectos ni si pueden ser permanentes.

El mecanismo de este efecto adverso es desconocido. Esta alteración no se debe confundir con la sordera congénita, que es una reacción conocida de la isotretinoína sobre el feto cuando la toma una mujer gestante.

La isotretinoína, como otros retinoides (derivados de la vitamina A), es un potente teratógeno cuando se

administra a mujeres en edad fértil. Su prescripción sólo puede ser hecha por especialistas y está sometida al régimen “de especial control médico (ECM)”, que implica que la paciente debe firmar un consentimiento informado, se debe comprometer a tomar medidas contraceptivas efectivas, y es necesario que el prescriptor haga un seguimiento formal. Estudios realizados en otros países indican que en la práctica estas precauciones no siempre se siguen,^{2,3} y que también es utilizada a menudo de manera inadecuada.⁴

En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido 35 notificaciones de sospecha de reacciones adversas por isotretinoína, ninguna de ellas describe alteraciones de la audición.

Dado que la isotretinoína se ha asociado a déficit auditivo, si se sospecha toxicidad auditiva por isotretinoína, hay que detener el tratamiento, enviar al paciente para evaluación de la audición, y notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

1. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Isotretinoin and acquired hearing impairment. Aust Adv Drug Reactions Bull 2009;28:15. Consultado el 22 de febrero de 2010. Disponible en <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadrogo8.htm#a4>
2. Anónimo. AINS, IEC, sartans, isotrétinoïne: encore trop de grossesses exposées. Rev Prescrire 2009; 29(313): 831.
3. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 196-205.
4. Azoulay L, Oraichi D, Bérard A. Patterns and utilization of isotretinoin for acne from 1984 to 2003: is there need for concern? Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 667-74.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir88/doc4892.html>

■ Sibutramina (Reductil®) y riesgo cardiovascular

En una nota informativa del pasado mes de enero, la AEMPS anunció la suspensión de la comercialización de sibutramina. Una vez finalizada la revisión del perfil de seguridad por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se ha concluido que con la

información disponible actualmente la relación beneficio-riesgo de la sibutramina es desfavorable.

En diciembre de 2009, la AEMPS ya informó sobre el proceso de revisión de los datos de toxicidad de la sibutramina que llevaba a cabo el CHMP a raíz del incremento del riesgo cardiovascular observado en el ensayo clínico SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome trial*) (véase Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2009;7:20). El CHMP ha considerado que estos resultados son relevantes, dado que en la práctica clínica habitual los pacientes con sobrepeso suelen tener más riesgo cardiovascular y que éste puede ser difícil de identificar.

De acuerdo con la decisión de la EMA, la AEMPS recomienda que a partir del 1 de febrero de 2010 no se haga ninguna prescripción de sibutramina, que no se inicien nuevos tratamientos, ni se sigan aquellos que están en curso. También recomienda que no se dispense ninguna prescripción de Reductil® ni se elabore ninguna fórmula que contenga sibutramina.

Encontrarán más información en:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-01_sibutramina_reductil.htm

Natalizumab (Δ Tysabri[®]) y riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva

También en enero pasado, la AEMPS informó sobre la revisión del CHMP de la EMA del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al uso de natalizumab. En agosto de 2008 la AEMPS ya había hecho pública una nota informativa para recordar este riesgo y se hicieron recomendaciones de uso para los profesionales sanitarios (véase Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2008;6:16).

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- Sobre la base de los datos disponibles hasta ahora el natalizumab mantiene una relación beneficio/riesgo favorable en las indicaciones autorizadas.
- El riesgo de LMP aumenta a partir de los dos años de tratamiento. Hasta el 20 de enero de 2010 se han confirmado en todo el mundo 31 casos de LMP asociados al uso de natalizumab, 23 de ellos lo han recibido más de dos años.
- No se dispone de medidas para prevenir o tratar la LMP. Es importante la detección precoz de los síntomas y suspender la administración de natalizumab. Las técnicas de eliminación del natalizumab pueden precipitar la aparición de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitario (IRIS) que se puede manifestar días, semanas o meses después del tratamiento.

A partir de la revisión del CHMP, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Seguir estrictamente las condiciones de uso del natalizumab establecidas en la ficha técnica.
- Disponer de una resonancia magnética como referencia y repetirla anualmente.

- Informar a los pacientes sobre el riesgo de LMP y la necesidad de reevaluar el tratamiento en caso de que se llegue a los dos años de duración.
- Vigilar periódicamente la aparición de signos de LMP o de empeoramiento neurológico en los pacientes que reciben natalizumab. En caso de que aparezcan signos de LMP se debe interrumpir el tratamiento y vigilar la posibilidad de aparición de IRIS, sobre todo si se hace intercambio plasmático o inmunoadsorción para eliminar el medicamento.

Encontrarán más información en:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-02_natalizumab_tysabri.htm

Becaplermina (Regranex[®]): contraindicación en pacientes con cáncer

La becaplermina está indicada para favorecer la cicatrización de la úlcera diabética neuropática crónica. La notificación de casos de cáncer en pacientes tratados con becaplermina ha motivado que el CHMP de la EMA revisara el riesgo de cáncer en estos pacientes. Dado que no hay datos suficientes para establecer o descartar una asociación entre el uso de becaplermina y riesgo de cáncer, el CHMP ha encargado un estudio epidemiológico que permita aclarar esta posible asociación.

De acuerdo con las conclusiones de esta revisión previa y en espera de una evaluación definitiva, la AEMPS recomienda seguir estrictamente las condiciones de uso de la becaplermina establecidas en la ficha técnica, no prescribirla en pacientes con cáncer o en los que se tenga la sospecha, y recomendar a los pacientes con cáncer o con antecedentes de cáncer otras alternativas terapéuticas.

Encontrarán más información en:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-03_regranex.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria García, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

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

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



www.gencat.cat/salut