Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 5, n.º 4 • julio - septiembre 2007

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Efectos adversos neuropsiquiátricos por oseltamivir
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Efectos adversos neuropsiquiátricos por oseltamivir ■

El oseltamivir (Tamiflu®) es un antivírico comercializado para el tratamiento y la prevención de la gripe en adultos y en niños mayores de un año. En el año 2005 se describieron algunos casos de reacciones cutáneas y de trastornos neuropsiquiátricos graves en pacientes tratados con oseltamivir, y recientemente se han notificado nuevos casos de trastornos del comportamiento con resultado de suicidio en adolescentes tratados con este fármaco. Estos efectos adversos graves han generado preocupación por la toxicidad del oseltamivir.

El oseltamivir es un análogo del ácido siálico que inhibe la neuraminidasa del virus de la gripe A y B.[1] Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) inhiben la liberación de nuevos viriones de las células infectadas e impiden la propagación del virus.

En el tratamiento de la gripe, la administración de oseltamivir durante las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas reduce la duración en uno a dos días, y en pacientes con riesgo de complicaciones reduce ligeramente la incidencia de neumonía y la tasa de ingreso. En la profilaxis postexposición, el oseltamivir ha mostrado un efecto preventivo en un 80-90% de los tratados. En la prevención de la gripe estacional, la administración de oseltamivir evitaría la gripe confirmada en un 74% de los tratados.[2,3]

En algunos países, como en el Reino Unido, se ha restringido la prescripción de oseltamivir para el tratamiento y la profilaxis postexposición en personas con riesgo de complicaciones (>65 años, enfermedad cardiovascular, respiratoria o renal crónica, inmunodeprimidos y diabéticos). Esta restricción ha limitado el uso de oseltamivir a pocos miles de personas. No obstante, se calcula que en todo el mundo unos 45 millones de pacientes han recibido el fármaco, quizá en parte favorecido por el temor de una posible pandemia.

Los efectos adversos más frecuentes del oseltamivir son los trastornos digestivos, como náusea, vómitos y dolor abdominal. También se han descrito algunos casos de aumentos de las enzimas hepáticas y de reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.[4] Según la FDA, de las 75 notificaciones recibidas entre marzo de 2004 y marzo de 2005 en todo el mundo de efectos adversos graves en niños tratados con oseltamivir, en 12 casos eran alteraciones cutáneas o de hipersensibilidad, como síndrome de Stevens-Johnson,

reacciones anafilácticas, eritemas multiformes o síndrome de Lyell (casi todas eran de Japón).[5]

Trastornos neuropsiquiátricos

En los ensayos clínicos en niños, no se observó un aumento de los acontecimientos adversos neuropsiquiátricos en los pacientes tratados con oseltamivir en comparación con el grupo placebo. En el año 2005, sin embargo, según la FDA se habían recibido 32 casos notificados de trastornos neuropsiquiátricos en niños tratados con oseltamivir; se trataba de trastornos del comportamiento, confusión, alucinaciones y convulsiones. La EMEA alertó de dos muertes por suicidio en Japón en adolescentes de 17 y 14 años, que en los dos casos se habían precedido de un trastorno del comportamiento.

A finales del 2006, se habían notificado 103 casos de trastornos neuropsiquiátricos, como *delirium*, convulsiones y encefalitis, tres de ellos mortales, en niños tratados con oseltamivir. La edad media de los pacientes era de 12 años, y casi todos los casos notificados procedían de Japón, donde más se ha utilizado este fármaco.[6] La FDA, tras revisar los datos de los ensayos clínicos y de postcomercialización, consideró que estos acontecimientos no estaban claramente asociados con el fármaco y que podrían estar relacionados con unas tasas más elevadas de encefalitis por la gripe en Japón.[7]

En marzo de 2007 las autoridades japonesas recomendaron evitar la prescripción de oseltamivir en adolescentes de 10 a 19 años, después de dos nuevos suicidios en chicos de 14 años tratados con el fármaco, que elevaba el número de casos mortales relacionados con el fármaco a 54 (16 de los cuales en niños o adolescentes).[8] En la Unión Europea, la EMEA anunció que se incluiría en la ficha técnica información sobre efectos adversos neuropsiquiátricos en niños y adolescentes.[9] En el apartado de efectos adversos neuropsiquiátricos, se incluye que durante la administración de oseltamivir se han registrado convulsiones, disminución del nivel de conciencia, comportamiento anormal, alucinaciones y *delirium*, que en raras ocasiones han conducido a lesiones accidentales. Se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes, sobre todo niños y adolescentes, y si hay signos de comportamiento anormal hay que avisar inmediatamente a su médico.

En Francia en el 2007 se han notificado cuatro casos de trastornos digestivos o cutáneos en niños de 3 a 9 años y tres casos de trastornos neuropsiquiátricos en adultos, en forma de síndrome extrapiramidal, somnolencia, ansiedad y alucinaciones.[10]

No hay pruebas concluyentes de una relación de causalidad entre las muertes y el uso de oseltamivir, dada la posibilidad de encefalopatía asociada a la infección gripal. Sin embargo, en estudios en animales se ha descrito toxicidad neurológica y muertes de ratas jóvenes expuestas al oseltamivir.[5]

Los laboratorios fabricantes han anunciado que se realizarán nuevos estudios en animales y en humanos sobre la farmacocinética cerebral del oseltamivir, así como un análisis de los estudios epidemiológicos, con el fin de entender mejor los efectos neuropsiquiátricos adversos del fármaco registrados en Japón.[11]

La controversia sobre el oseltamivir refleja una vez más que, aunque los efectos adversos frecuentes de un fármaco pueden aparecer en los ensayos clínicos antes de su comercialización, la detección de efectos más raros y potencialmente más graves requiere la exposición de un gran número de pacientes. Ante la sospecha de cualquier efecto adverso por oseltamivir, se debe notificar a través de la tarjeta amarilla.

Conclusiones

En el tratamiento de la gripe, el oseltamivir tiene una eficacia modesta, y en pacientes con riesgo de complicaciones reduce ligeramente la incidencia de neumonía. Sus efectos adversos más frecuentes son digestivos, pero se han descrito reacciones cutáneas y trastornos neuropsiquiátricos graves en pacientes tratados con oseltamivir. En el tratamiento de la gripe en personas sanas, se recomiendan medidas conservadoras como el reposo, el aumento de la ingesta de líquidos y la administración de analgésicos para el tratamiento sintomático. En las personas con riesgo de complicaciones, los posibles efectos beneficiosos del tratamiento parecen mayores, pero la vacunación todavía ofrece una primera línea de defensa coste-efectiva.

Dado que su eficacia en la gripe es modesta y que se asocia a un riesgo de efectos adversos graves, su relación beneficio-riesgo como antigripal es incierta. Hay que limitar el uso del oseltamivir, sobre todo en niños, y reservarlo en personas con riesgo de complicaciones. La vacunación antigripal sigue siendo el tratamiento preventivo de primera elección, tanto en adultos como en niños de riesgo.

Bibliografia

1. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. N Engl J Med 2005;353:1363-73.

2. Anónimo. Gripe, gripe aviaria i antivíricos. Butll Groc 2006;19:1-4.
3. Departament de Salut. Grip aviària. http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/dir438/doc9782.html
4. European Medicines Evaluation Agency. Scientific discussion. 2006. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/Tamiflu-H-402-II-20.pdf
5. Anónimo. Oseltamivir: effets indésirables neurologiques et cutanés chez des enfants. Rev Prescrire 2006;26(273):432-33.
6. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#tamiflu
7. Anónimo. New concerns about oseltamivir. Lancet 2007;369:1056.
8. Maxwell RJM. Tamiflu and neuropsychiatric disturbance in adolescents. BMJ 2007;334:1232-3.
9. European Medicines Agency. Press release. European Medicines Agency statement on safety of Tamiflu. 23 de marc de 2007. Ref EMEA/134566/2007. http://www.emea.europa.eu
10. Anónimo. Oseltamivir: troubles neuropsychiatriques. Rev Prescrire 2007;27(284):435.
11. Anónimo. New studies to investigate Tamiflu's brain effects. Scrip 2007;3270:26.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html

Piroxicam: medicamento de diagnóstico hospitalario

El pasado junio, en una nota informativa la AEMPS anunció que el piroxicam, en todas las especialidades de administración sistémica (Brexinil®, Cycladol®, Doblexan®, Feldene®, Improntal®, Vitaxicam® y diversas especialidades genéricas), pasaría a tener calificación de medicamento de diagnóstico hospitalario, siguiendo las recomendaciones del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMEA). Esta calificación ha sido efectiva a partir del 1 de septiembre. Como continuación de esta nota, el 20 de julio la AEMPS informó de los cambios en la ficha técnica de estos medicamentos.

Después de revisar el balance beneficio-riesgo de este medicamento, la EMEA concluyó que los riesgos de reacciones adversas gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves asociadas al uso de piroxicam son superiores a los de otros AINE clásicos.

Con el fin de minimizar estos riesgos, la AEMPS ha restringido las condiciones de uso del piroxicam y sólo podrá ser prescrito inicialmente por especialistas en reumatología, medicina interna, geriatría o medicina física y rehabilitación, y está sometido a visado de inspección. Su uso se debe restringir a las nuevas indicaciones autorizadas (tratamiento sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, aunque no como de primera línea), hay que respetar la dosis máxima diaria (20 mg) y hacer tratamientos de corta duración.

En la ficha técnica también se han añadido nuevas contraindicaciones, advertencias y precauciones. Se deberá considerar el uso concomitante de gastroprotectores en todos los pacientes, especialmente en los de edad avanzada. No se debe utilizar en pacientes mayores de 80 años, ni de forma concomitante con anticoagulantes o con otros AINE o ácido acetilsalicílico a dosis superiores a 500 mg, ni en pacientes con antecedentes de úlcera o sangrado gastrointestinal, ni en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas a piroxicam.

Encontrarán más información en:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/piroxicam-junio07-10.htm

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/piroxicam.julio07.htm

Toxina botulínica: riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina

El pasado julio la AEMPS alertó del riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina botulínica a lugares distantes de su administración.

La toxina botulínica es una neurotoxina, elaborada por la bacteria *Clostridium botulinum*, que impide la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y produce una denervación parcial reversible de los músculos donde se inyecta.

Una revisión de los datos disponibles realizada por el grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la EMEA ha revelado que en Europa se han notificado casos graves, algunos con desenlace mortal, de debilidad muscular, disfagia o neumonía por aspiración

en relación con la administración de toxina botulínica. En el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) se han recibido 12 notificaciones de casos graves, 8 de los cuales presentaron síntomas relacionados con la diseminación de la toxina: disfagia (5), debilidad muscular (6) y neumonía (2). Seis de los casos graves fueron en niños menores de 13 años, uno de ellos con desenlace mortal.

Por este motivo, la AEMPS ha recomendado que en el uso de la toxina botulínica se sigan las técnicas de administración y las instrucciones específicas de cada medicamento e indicación. También recuerda que las unidades de toxina botulínica no son intercambiables entre las diferentes especialidades y que se informe a los pacientes de este riesgo de diseminación para que soliciten asistencia médica en caso de que aparezcan trastornos respiratorios, del habla o de la deglución. Asimismo, se hace énfasis en que los pacientes con trastornos neurológicos o con dificultades de la deglución tienen un mayor riesgo de presentar estas reacciones adversas.

En España hay autorizadas, en diferentes indicaciones, cuatro especialidades que contienen toxina botulínica: Botox®, Dysport®, NeuroBloc® y Vistabel®.

Encontrarán más información en:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/toxinaBotulinica.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Maria Assumpció de Benito.

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

Subscripciones: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

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

www.gencat.net/salut