

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 15, n.º 3 • mayo - junio 2017



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Juego patológico inducido por medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson
- Diez principios para evitar los efectos adversos en el feto expuesto a medicamentos durante el embarazo
- Comunicaciones de riesgos asociados al uso de medicamentos notificadas por la AEMPS

Juego patológico inducido por medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson ■

El juego patológico se define como un trastorno adictivo que consiste en una conducta inadecuada con respecto a los juegos de apuestas. De acuerdo con los criterios del DSM-V, las personas que presentan juego patológico tienen la necesidad de jugar una cantidad cada vez mayor de dinero para conseguir la recompensa buscada y los esfuerzos por controlar esta situación fracasan. Se sienten inquietos e irritables cuando intentan evitar esta conducta, e incluso mienten en el entorno familiar y social para poder seguir jugando, y ponen en peligro la estabilidad familiar y laboral. Es un trastorno recurrente y persistente que puede incapacitar al paciente.¹

Tabla 1. Fármacos antiparkinsonianos relacionados con el juego patológico

Levodopa Levodopa + carbidopa Levodopa + benserazida Levodopa + carbidopa + entacapona
Agonistas dopaminérgicos Ropinirole Pramipexole Rotigotina Apomorfina Bromocriptina
Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) Tolcapona Entacapona
Inhibidores de la monoamina-oxidasa (MAO) B Selegilina Rasagilina

El juego patológico es una reacción adversa grave que se ha descrito con frecuencia en pacientes que reciben tratamiento para la enfermedad de Parkinson. La prevalencia en estos pacientes se sitúa entre un 2% y un 7%, y es más elevada que en la población general.² Los agonistas dopaminérgicos son los fármacos que se han relacionado más a menudo con este trastorno, especialmente los agonistas del receptor D₃, como el pramipexol. Otros fármacos con acción dopaminérgica también se han relacionado con las conductas compulsivas, como el juego o la hipersexualidad, tanto en monoterapia como en terapia combinada (véase la tabla).^{3,4} En los últimos años dicho trastorno también se ha descrito en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos, como el aripiprazol.⁵ Los pacientes con juego patológico pueden presentar también otros trastornos, como trastorno del control de los impulsos, hipersexualidad, compulsión por comer y comprar, y en algún caso las ideas de suicidio.⁶

Se han descrito varios factores de riesgo que podrían favorecer el juego patológico en los pacientes con enfermedad de Parkinson: el sexo masculino, la historia previa y/o familiar de juego patológico y la duración del tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Se ha apuntado a que habría una relación entre el tratamiento a dosis altas con agonistas de la dopamina que reciben estos pacientes y la aparición de juego patológico. Aunque también se ha observado en pacientes con síndrome de las piernas inquietas tratados con dosis más bajas de estos fármacos, este trastorno puede mejorar o desaparecer con una reducción de la dosis o la retirada del fármaco.^{7,8}

No se conoce con exactitud la causa de este trastorno, pero se ha relacionado con una alteración de la vía dopaminérgica nigroestriada, en concreto de las

neuronas mesolímbicas involucradas en el sistema de valoración del riesgo y de la recompensa.^{6,9}

Los agonistas dopaminérgicos, como el ropinirol y el pramipexol, tienen una elevada afinidad para los receptores D₃. Dichos receptores se encuentran en el sistema límbico, donde se desarrollan funciones cognitivas de control de las emociones y del sistema endocrino, y modulan la respuesta fisiológica y emocional en la valoración del riesgo y de la recompensa. Ello puede explicar que los agonistas de los receptores D₃ que estimulan directamente los receptores presenten un mayor riesgo de inducir el juego patológico, a diferencia de la levodopa, que necesita una transformación previa de la dopamina y que parece que tendría un riesgo más bajo de provocar este trastorno.^{3,8}

■ Notificaciones recibidas

En un análisis de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia hasta diciembre de 2014, se identificaron 15 casos de juego patológico.¹⁰ Todos los pacientes eran hombres entre 46 y 84 años, con una mediana de edad de 60 años. En 13 (86,6%) de los casos el trastorno de juego patológico se consideró grave y aproximadamente la mitad de los casos se recuperaron con la retirada del medicamento.

De los 23 medicamentos sospechosos en estas notificaciones, el más frecuente fue el pramipexol (en 10 de los 15 casos; 66,7%), seguido de diferentes combinaciones a dosis fijas de levodopa (4; 26,6%) y el ropinirol (3; 20%). En todos los casos, la indicación de estos medicamentos fue la enfermedad de Parkinson.

El período de latencia entre la primera toma del fármaco sospechoso y la aparición de la reacción adversa osciló entre un mes y tres años, con una mediana de 3,5 meses. En cuatro pacientes había otras reacciones adversas acompañadoras: en dos casos, un trastorno del control de los impulsos; en un caso, ideas de suicidio, y en otro caso, alcoholismo. Solo uno de los casos

tenía antecedentes de juego patológico, que empeoró después de iniciar el tratamiento con pramipexol.

En conclusión, el juego patológico es una reacción adversa grave que se ve con frecuencia en pacientes que reciben tratamiento para la enfermedad de Parkinson. Los agonistas dopaminérgicos son los fármacos usados con mayor frecuencia. Aunque es una reacción adversa conocida y que se encuentra descrita en las fichas técnicas de estos medicamentos, a menudo ni los pacientes, ni los familiares, ni los mismos médicos relacionan dicho trastorno con el tratamiento farmacológico. Quizá por este motivo, el juego patológico es una reacción adversa poco notificada. Es preciso informar a los pacientes y los familiares de dicha reacción adversa para facilitar el diagnóstico y el tratamiento precoces y evitar las consecuencias familiares y sociales. En caso de sospecha de un trastorno compulsivo en pacientes tratados con antiparkinsonianos, la notificación espontánea al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña permitirá conocer mejor este efecto indeseado.

Bibliografía

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. [revisado]. Washington DC: American Psychiatric Association; 2014.
2. Santangelo G, Barone P, Trojano L, Vitale C. Pathological gambling in Parkinson's disease. comprehensive review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:645-53.
3. Agonistes dopaminérgiques: jeu pathologique et hypersexualité. *Rev Prescrire*. 2008;28(293):187-8.
4. Alvarez R, Sala F. Consideraciones sobre el tratamiento farmacológico en el paciente con Parkinson. *Butll InfTer*. 2015;26:68-74 [citado 25 junio 2017]. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletn_informacion_terapeutica/documents/axius/BIT_v26_n10_cast.pdf
5. Gaboriau L, Victorri-Vigneau C, Cérardin M, Allain-Veyrac G, Joliet-Evin P, Grall-Bronnec M. Aripiprazole. New risk factor for pathological gambling? A report of 8 case reports. *Addict Behav*. 2014;39:562-5.
6. Kelley BJ, Duker AP, Chiu P. Dopamine agonists and pathologic behaviours. *Parkinsons Dis*. 2012;2012:603631.
7. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(4):310-6.
8. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1561-70.
9. Weiss HD, Pontone GM. Dopamine receptor agonist drugs and impulse control disorders. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1935-7.
10. Figueroa P, García Doladé N, Cereza G. Drug induced pathological gambling. *Clin Ther*. 2015;37(8)S e113-e114 [citado 26 junio 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.05.324>

Diez principios para evitar los efectos adversos en el feto expuesto a medicamentos durante el embarazo ■

El uso de fármacos durante la gestación puede conllevar riesgos para el feto. Algunas mujeres toman fármacos cuando todavía no saben que están embarazadas; otras, aunque saben que lo están, desconocen los riesgos y los subestiman. Finalmente, otras reciben un tratamiento farmacológico que deberá reevaluarse desde que se planifica la gestación o desde su inicio. En este número recordamos algunos principios para el uso prudente de tratamientos farmacológicos durante el embarazo, con el fin de evitar sus efectos perjudiciales para el feto.¹

1. Debe advertirse a una mujer gestante (o con deseo gestacional) que **la toma de medicamentos durante la gestación puede exponer al feto a efectos perjudiciales**, a menudo poco conocidos, y a veces muy graves e irreversibles. Por lo tanto, debe recomendarse mucha prudencia.
2. Dado que algunos medicamentos son teratógenos o tóxicos para el feto, **deben conocerse cuáles, advertir a las mujeres antes de proponerlos, y en ocasiones aconsejar una contracepción eficaz**, con el fin de evitar los daños. En caso de un tratamiento a largo plazo con un fármaco teratógeno conocido, es preferible evaluar las alternativas terapéuticas antes del inicio de la gestación, con el fin de evitar una exposición de varias semanas durante la embriogénesis. Para algunos de dichos fármacos, como los retinoides o los AINE, debe suspenderse el uso desde que se planifica la gestación. En caso de algunos antiepilépticos, el litio o los antineoplásicos, deben evaluarse rigurosamente los efectos beneficiosos y

las alternativas disponibles, con el fin de mantener un adecuado tratamiento de la gestante.

3. Para muchos medicamentos existe mucha incertidumbre. Los riesgos de la mayoría de los fármacos para el feto son en gran parte desconocidos y los datos se generan muy lentamente. Así, los trastornos cognitivos de los fetos expuestos al ácido valproico durante la gestación o el riesgo de malformaciones cardíacas de los ISRS no se han detectado hasta después de muchos años de uso. **Deben priorizarse los medicamentos de eficacia demostrada, la cual pueda justificar los posibles riesgos.** Esta prescripción razonada es una regla general de buena práctica de uso de medicamentos, pero durante la gestación la asunción de riesgos para el feto hace que la dificultad sea todavía mayor.
4. Deben evitarse los tratamientos de eficacia incierta, incluso aunque los datos disponibles no indiquen ningún riesgo particular para el feto. Por ello, **debe conocerse la evolución natural del trastorno que presenta la gestante**, las otras opciones de tratamiento y el grado de las pruebas sobre la eficacia del fármaco considerado, más allá de placebo.
5. **Para evaluar la relación beneficio-riesgo de un tratamiento farmacológico durante la gestación deben contemplarse todos los riesgos para la madre y el feto.** En algunos casos, como una epilepsia o un asma grave, el tratamiento es importante para un mejor progreso de la gestación, para que su efecto sea beneficioso para la madre y el feto. En algunas situaciones, el medicamento se toma sobre todo para el beneficio del feto, como el tratamiento de una amenaza de parto prematuro o de una toxoplasmosis de la madre.
6. **Debe extremarse la precaución durante el primer trimestre del embarazo**, porque es la organogénesis durante la que un fármaco puede producir malformaciones graves. Los riesgos de los medicamentos en esta etapa son muy poco conocidos y difícilmente se pueden deducir del perfil de efectos conocidos fuera del embarazo. No obstante, en ocasiones un fármaco está justificado por la gravedad del trastorno de la madre (o el feto), por la eficacia del medicamento sobre el trastorno y por la cantidad de pruebas disponibles que descartan la hipótesis de un efecto perjudicial grave. **Es recomendable elegir un fármaco de referencia, con una vida media corta, la dosis mínima eficaz y durante el mínimo tiempo posible.**
7. **Al final de la gestación, debe contemplarse el perfil de efectos conocidos.** Durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, y cerca del nacimiento, los riesgos para el bebé y el parto están a menudo relacionados con el efecto farmacológico y son previsibles (por ejemplo, síndrome de abstinencia neonatal con ISRS o benzodiazepinas). El conocimiento de dichos efectos previsibles orienta a veces la elección de un tratamiento al final del embarazo.

8. **El desconocimiento de los efectos a largo plazo sobre el desarrollo del feto insta a la prudencia.** Existen pocos estudios a largo plazo sobre el desarrollo, sobre todo neuropsiquiátrico, de los fetos expuestos a medicamentos durante la gestación (por ejemplo, a un antidepresivo o un antipsicótico) o sobre el riesgo de cáncer con otras sustancias, lo que hace que deban evaluarse minuciosamente los efectos beneficiosos esperados para la madre, antes de decidir exponer el feto a un fármaco con efectos neuropsiquiátricos, tales como los psicofármacos.
9. **Debe informarse a las gestantes sobre los peligros de los medicamentos de uso común, así como de la automedicación y del uso de hierbas medicinales, durante la gestación.** Por ejemplo, las gestantes deberían saber reconocer un medicamento que contiene un AINE, sea cual sea su vía de administración, o informarse de ello en caso de duda, para evitar cualquier exposición durante la gestación.
10. En algunos casos, un medicamento está justificado a pesar de los efectos adversos previsibles sobre el feto expuesto. Dicha previsibilidad permite informar a los padres y cuidadores, con el fin de **organizar la vigilancia y el apoyo a los efectos adversos previsibles** para una atención específica en el nacimiento y el seguimiento del niño. Así, por ejemplo, el uso de un opiáceo puede estar justificado para aliviar un dolor intenso de la madre, pero debe informarse a los cuidadores que atienden al bebé para que realicen una vigilancia.

Por último, ante una exposición a un medicamento por desconocimiento de la gestación o del riesgo, deben seguirse algunos principios básicos. En primer lugar, se considerarán las **consecuencias de interrumpir el tratamiento**. Aunque la mayoría de medicamentos se pueden retirar sin riesgo, en algunos casos, la retirada brusca puede exponer a la madre a efectos adversos, que ponen también en peligro el feto, como en el caso de los antiepilépticos o de los antiasmáticos, entre otros. En segundo lugar, **se precisarán las fechas de la toma del medicamento**, con el fin de evaluar los riesgos para la embriogénesis. Para algunos medicamentos de larga vida media de eliminación, la exposición supera con creces el período de toma del medicamento, como en el caso de algunos retinoides (utilizados sobre todo en el acné) o la ribavirina. En tercer lugar, **debe informarse de los riesgos conocidos durante la gestación y del grado de incertidumbre**, e informar a los cuidadores y padres sobre los riesgos para el feto. En último lugar, deberá tenerse presente que muy pocos medicamentos justifican buscar malformaciones específicas en la ecografía morfológica, y muchos menos una interrupción de la gestación. En algunas situaciones infrecuentes, la tarea de los profesionales de la salud consiste en aportar los elementos de reflexión necesarios para una decisión compartida con los padres.

Bibliografía

1. 10 principes pour éviter les effets indésirables chez l'enfant à naître exposé in utero. Rev Prescrire. 2013;33(358):588-90.

Comunicaciones de riesgos asociados al uso de medicamentos notificadas por la AEMPS ■

[Versiones completas](#) de estas comunicaciones

■ Factor VIII de la coagulación y formación de anticuerpos inhibidores

El pasado mes de mayo la AEMPS informó sobre el riesgo de formación de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII de la coagulación, según si es recombinante o derivado del plasma.

La formación de anticuerpos inhibidores del factor VIII (generalmente IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII) es una complicación conocida del tratamiento de los pacientes con hemofilia A en tratamiento de sustitución y se traduce en un menor control de los episodios de sangrado.

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha revisado el riesgo de desarrollar anticuerpos inhibidores tras la administración de medicamentos con factor VIII en pacientes con hemofilia A no tratados previamente con estos productos. La revisión se inició después de que los resultados del estudio SIPPET₁ mostraran que los inhibidores se desarrollan más a menudo con el factor VIII recombinante que con el factor VIII derivado del plasma. Dada la heterogeneidad de los estudios, los datos no permiten establecer diferencias de riesgo entre los dos tipos de factor VIII. El riesgo individual para cada medicamento se seguirá evaluando a partir de los resultados de estudios en marcha.

El PRAC recomienda incluir este efecto adverso en las fichas técnicas, como reacción adversa muy frecuente entre los pacientes que no han recibido tratamiento previo con estos productos, y de aparición poco frecuente en pacientes tratados previamente.

Más información
[Alerta de seguridad, referencia 2017040](#)

■ ▼Uptravi® (selexipag): uso contraindicado con inhibidores potentes del citocromo P450 2C8

El selexipag está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes adultos en clase funcional II-III de la OMS, en tratamiento combinado en pacientes controlados de manera insuficiente con un antagonista del receptor de endotelina y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa 5. También está indicado en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estos tratamientos. El selexipag y su metabolito activo, 37 veces más potente, son agonistas del receptor de la prostaciclina y tienen efecto vasodilatador, antiproliferativo y antifibrótico. Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, artralgia y rubefacción.

Los resultados de un estudio de farmacocinética en hombres sanos han mostrado que, en presencia de gemfibrozilo —inhibidor potente del CYP2C8—, la exposición al selexipag aumenta unas 2 veces y unas 11 veces el metabolito activo, y se incrementa el riesgo de reacciones adversas.

En caso de uso simultáneo de selexipag con inductores del CYP2C8, como rifampicina, carbamacepina, fenitoína, efavirenz, hipérico, puede ser necesario ajustar la dosis de selexipag. Aunque no se ha estudiado el efecto de los inhibidores moderados del CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) sobre la exposición al selexipag y a su metabolito activo, se debe considerar ajustar la dosis de selexipag cuando se administran juntos o se suspende la administración del inhibidor.

A raíz de estos datos, se contraindica el uso simultáneo de selexipag con inhibidores potentes del citocromo CYP2C8 (gemfibrozilo), y que hay que ajustar la dosis de selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado del CYP2C8 (clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) o se suspende la administración de este último. En la página web de la AEMPS pueden consultarse [materiales informativos de seguridad](#) para profesionales y pacientes, relacionados con el ajuste de dosis.

Más información
[Alerta de seguridad, referencia 2017050](#)

© 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

ISSN 2462-5442 - 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>