

Sumario

- Efectos depresores del sistema nervioso central de los gabapentinoides.
- Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Otras informaciones sobre seguridad.
- XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia.

Efectos depresores del sistema nervioso central de los gabapentinoides

La gabapentina y la pregabalina son principios activos que mimetizan la acción del ácido gamma-aminobutírico (GABA), sobre la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio, dependientes de voltaje, del sistema nervioso central (SNC). Parece que este sería el mecanismo por el cual los gabapentinoides tienen efectos analgésicos, ansiolíticos y antiepilépticos.¹

Los gabapentinoides se han autorizado en España para el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia, del dolor neuropático periférico, de la neuropatía diabética y de la neuralgia postherpética. En el caso de la pregabalina, también se ha autorizado para el tratamiento de la ansiedad generalizada, en adultos. Aunque los datos de eficacia no son del todo concluyentes, estos fármacos también se utilizan en multitud de otras indicaciones como la lumbalgia, la fibromialgia, la migraña y el síndrome de piernas inquietas, entre otras.^{2,3,4}

Estos fármacos tienen efectos adversos neuropsiquiátricos como agresividad, agitación, deterioro mental, dependencia, con o sin conductas de abuso y depresión del SNC. En ocasiones este último efecto adverso se puede acompañar de depresión respiratoria, sobre todo en pacientes con

enfermedades pulmonares.^{5,6} Un estudio reciente muestra que el uso concomitante de gabapentina con opioides aumenta el riesgo de muerte por cualquier causa.⁷

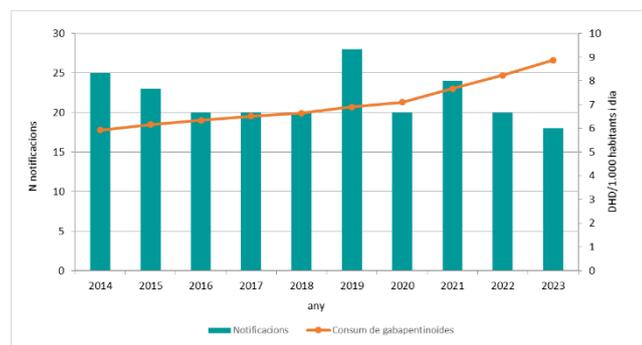
En Cataluña, el consumo de los gabapentinoides ha ido aumentando en los últimos años (figura 1). Además, también ha aumentado el uso concomitante de estos fármacos con otros depresores del SNC, como los opioides, las benzodiazepinas, los antidepresivos y los antipsicóticos. De hecho, el 29% de los pacientes tratados con opioides fuertes tienen una prescripción concomitante de pregabalina o gabapentina.⁸ Esta práctica puede comportar un aumento de las interacciones farmacológicas que afecten al SNC y que pueden ser relevantes, especialmente en pacientes vulnerables.⁹

Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia

Desde su autorización, el año 1995 para la gabapentina y 2004 para la pregabalina, el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha recibido 3.624 notificaciones espontáneas de sospechas de reacción adversa a medicamentos (sRAM). De estas, 1.224 han sido por gabapentina y 2.400 por pregabalina. Un 12,4% (454) corresponde a notificaciones recibidas en Cataluña (174 por gabapentina y 280 por pregabalina).

En la figura 1, se representa el número anual de notificaciones espontáneas de sRAM, recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña, por estos fármacos. En la misma figura se representa el consumo de los gabapentinoides en Cataluña, en dosis diarias definidas por mil habitantes y día (DHD). Se puede observar que la DHD ha aumentado de 5,9 el año 2014 a 8,9 el año 2023. Actualmente, la tasa de dispensación entre la población es del 3,6%.

Figura 1. Evolución del consumo de gabapentinoides en Cataluña en comparación con el número anual de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (sRAM) por este grupo farmacológico



Fuente de los datos de consumo: División de Gestión de Prestaciones Farmacéuticas. Área del Medicamento. [CatSalut \(https://catsalut.gencat.cat\)](https://catsalut.gencat.cat).

□ Características de los pacientes

Del total de notificaciones recibidas en el SEFV, un 42,5% eran de pacientes mayores de 65 años (46,1% con gabapentina y 38,8% con pregabalina). En Cataluña, la proporción de pacientes mayores de 65 años fue del 39,8% (42,5% con gabapentina y 37,1% con pregabalina). Predominan los casos notificados en mujeres, que representan el 65,9% de las notificaciones (64,4% con gabapentina y 67,3% con pregabalina). En Cataluña esta proporción fue del 59,5% (53,9% con gabapentina y 65% con pregabalina).

En 1.149 casos (31,7%), las reacciones adversas a medicamentos (RAM) eran graves (368 por gabapentina y 781 por pregabalina). En Cataluña, la proporción de casos graves fue del 55,3% (103 por gabapentina y 148 por pregabalina). De estos casos graves, 36 (1%) tuvieron un desenlace mortal, de los cuales ocho fueron en Cataluña. De los 36 casos, 17

(47,2%) eran mayores de 65 años y 14 (36,9%) eran mujeres.

Cinco de los ocho casos mortales de Cataluña eran mayores de 65 años y tres eran mujeres. En cuatro casos, el fármaco sospechoso fue la gabapentina y en los otros cuatro, la pregabalina. En dos de los casos había una interacción con inhibidores del SNC (petidina, lorazepam, diazepam y tramadol). Dos casos murieron por una sobredosis intencionada: uno por gabapentina, con lorazepam y tramadol; y el otro, por pregabalina sola. El resto de RAM notificadas con desenlace mortal fue: fallo respiratorio (1), pancitopenia (1), agranulocitosis (1), lesión renal aguda (1), insuficiencia cardiaca (1) y hemorragia cerebral (1).

□ Reacciones sugestivas de depresión del sistema nervioso central

En los 3.624 casos de sospechas en gabapentinoides, se registraron 7.704 signos y síntomas de reacción adversa. De todos estos, el 12,1% eran sugestivos de algún grado de depresión del SNC (somnolencia, nivel de conciencia disminuido, pérdida de conciencia, síncope, coma, amnesia, disartria y otros trastornos del habla, letargia, confusión, desorientación e hipotonía, entre otros). Casi el 44% de estos síntomas pertenecían a un caso calificado de grave. En Cataluña, un 19,7% de los síntomas denotaban cierto grado de depresión del SNC y el 65% correspondían a casos graves (tabla 1). Una de las posibles consecuencias de este efecto adverso es la depresión respiratoria, que puede ser especialmente grave en pacientes con enfermedad pulmonar previa. De los casos estudiados, sólo en 11, de los cuales tres eran de Cataluña, se notificó algún síntoma que sugiriera cierto grado de depresión respiratoria; y en 41 pacientes se notificó que tomaban fármacos por alguna patología respiratoria.

□ Uso concomitante de fármacos depresores del sistema nervioso central

En los 3.624 casos notificados, se registraron 11.440 fármacos, de los cuales 6.308 (54,9%) se consideraron sospechosos de producir la RAM. En

Cataluña, el 60,8% de los fármacos se consideraron sospechosos.

Entre los fármacos notificados, un 19% eran opioides, antipsicóticos, ansiolíticos o hipnóticos y antidepresivos. Este porcentaje fue del 27% en las notificaciones de Cataluña (tabla 1).

Del total de pacientes con una reacción grave, el 37,1% tenían como mínimo un fármaco de los citados anteriormente, asociados a un gabapentinoide. De estos, el 42,8% eran mayores de 65 años. En el caso de Cataluña, esta proporción llegó al 47% de los pacientes, siendo el 36,7% mayores de 65 años.

Tabla1. Síntomas sugestivos de depresión del SNC en las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a gabapentínoides, proporción de síntomas graves y de uso concomitante de otros fármacos depresores del SNC

Concepto evaluado	Origen	Núm.	%	Origen	Núm.	%
Síntomas sugestivos de depresión del SNC (1)	SEFV	930	12,1	Cataluña	170	19,7
Síntomas sugestivos de depresión del SNC en casos graves (2)	SEFV	408	43,9	Cataluña	111	65,3
Fármacos concomitantes, depresores del SNC (3)	SEFV	2.198	19,2	Cataluña	490	26,8

(1) Número y proporción de síntomas sugestivos de depresión del sistema nervioso central (SNC).

(2) Número y proporción de síntomas sugestivos de depresión del SNC en los casos considerados graves.

(3) Proporción de fármacos utilizados de manera concomitante, con acción depresora del SNC.

Indicaciones de los fármacos

Aunque la información sobre la indicación de los fármacos en las notificaciones de sRAM no está siempre disponible destaca, de la serie estudiada, que la proporción de indicaciones que figuran en las fichas técnicas de gabapentina y pregabalina sea aproximadamente del 50%. Una parte importante de las indicaciones que no están formalmente autorizadas corresponde al tratamiento de diferentes tipos de dolor, patología discal, radiculopatías, neuropatías poco específicas, diferentes tipos de migraña y síntomas de ansiedad que no parece generalizada. Estos datos son congruentes con los encontrados en otras publicaciones.^{2,8}

Conclusiones

El consumo de gabapentínoides ha aumentado, de manera sostenida los últimos años, en buena parte, por el uso en indicaciones no aprobadas, que disponen de datos de eficacia poco consistentes o controvertidos.

También se ha detectado un aumento del uso

concomitante de gabapentínoides con otros fármacos que tienen efectos depresores del SNC. Las autoridades sanitarias de diferentes países han advertido que estas prácticas aumentan el riesgo de aparición de efectos adversos derivados de un exceso de sedación, incluida la depresión respiratoria, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria crónica.

Los datos recogidos por el Programa Tarjeta Amarilla muestran que:

- En torno al 40% de los pacientes de los cuales se han notificado reacciones adversas por estos fármacos son mayores de 65 años.
- En un 38% de los casos la reacción adversa ha sido grave y en un 44% de estos casos se detectan reacciones sugestivas de depresión del SNC.
- Paradójicamente, el número de notificaciones de depresión respiratoria es muy bajo, posiblemente porque cuando se produce un acontecimiento de este tipo, no se piensa en esta potencial interacción.
- En un 37% de las reacciones graves había implicado, como mínimo, un fármaco opioide, ansiolítico, hipnótico, antidepresivo o antipsicótico y

en un 43% de estos casos, los pacientes eran mayores de 65 años.

Estos datos muestran que la depresión del SNC en el uso de los gabapentinoides es un problema real, sobre todo cuando se asocian a otros fármacos que potencian este efecto.

Por este motivo se debe ser prudentes a la hora de prescribirlos y procurar no utilizarlos en indicaciones donde la eficacia sea dudosa. Hay que evitar el uso concomitante con depresores del SNC, sobre todo en aquellos pacientes más vulnerables (personas mayores y personas con insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca o enfermedad respiratoria crónica).

En caso de que se considere imprescindible prescribirlos se debe utilizar la dosis mínima eficaz, durante el menor tiempo posible, y revisar periódicamente la posibilidad de desprescribirlos.^{8,10}

Hay que prestar atención a la aparición de los posibles efectos adversos y les recordamos la importancia de notificarlos al Programa Tarjeta Amarilla.

Bibliografía

1. Chincholkar M. [Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice](#). Br J Pain. 2020; 14:104-14.
2. Goodman CW, Brett AS. [A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs](#). JAMA Intern Med. 2019; 179:695–701.
3. Athavale A, Murnion B. [Gabapentinoids: a therapeutic review](#). Aust Prescr. 2023; 46:80-5.
4. [Riesgos e incertidumbres de los gabapentinoides](#). Bol Inf Farmacoter Navar. 2021; 29(2):1-14.
5. [La FDA advierte acerca de problemas respiratorios graves con los medicamentos para convulsiones y dolor neural gabapentina \(Neurontin, Gralise, Horizant\) y pregabalina \(Lyrica, Lyrica CR\) cuando se utiliza con depresores del SNC o en pacientes con problemas pulmonares](#). Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos. 19/12/2019.
6. Rahman AA, Dell’Aniello S, Moodie EEM, Durand M, Coulombe J, Boivin JF, Suissa S, Ernst P, Renoux C. [Gabapentinoids and Risk for Severe Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Population-Based Cohort Study](#). Ann Intern Med. 2024; 177:144-54.
7. Corriere, M.A., Daniel, L.L., Dickson, A.L., Nepal, P., Hall, K., Plummer, W.D., Dupont, W.D., Murray, K.T., Stein, C.M., Ray, W.A. and Chung, C.P. (2023). [Concurrent Gabapentin and Opioid Use and Risk of Mortality in Medicare Recipients with Non-Cancer Pain](#). Clin Pharmacol Ther. 2023; 114:1050-7.

8. [Argumentari de l’indicador de l’ús concomitant d’opioides i benzodiazepines ó gabapentina/pregabalina](#). Àrea del Medicament. CatSalut. 17/05/2019.
9. Amaya Echeverría Gorriti, Natalia Alzueta Istúriz, Patricia García González, Julen Fernández González, Lorea Sanz Álvarez, Javier Garjón Parra. [Gabapentinoides en indicaciones no autorizadas en la ficha técnica: ¿es necesaria una estrategia de desprescripción?](#) Gaceta Sanitaria, Volumen 37, 2023.
10. Bellas L, Barceló E. [Desprescripció de gabapentinoides: si es vol, es pot](#). Comptagotes núm. 70. Diciembre de 2023.

Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) □

[Textos completos de estas comunicaciones](#)

Recomendaciones sobre el uso de valproato en hombres para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos después de la exposición paterna. 15 de enero de 2024. [Alerta de seguridad con referencia 2024001](#)

Otras informaciones sobre seguridad □

Nueva información sobre seguridad que proviene de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia y que se incorporará a las fichas técnicas y a los prospectos de los medicamentos.

[Textos completos de estas comunicaciones](#)

□ **Dapagliflozina; dapagliflozina/metformina; dapagliflozina/saxagliptina: fimosis adquirida y fimosis**

Se han notificado casos de fimosis/fimosis adquirida concurrente con infecciones genitales que, en algún caso, ha necesitado circuncisión.

□ **Ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3: riesgo de fibrilación auricular dependiente de la dosis**

Las revisiones sistemáticas y el metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados destacan un aumento del riesgo de fibrilación auricular en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o con factores de riesgo cardiovascular, que reciben ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en comparación con placebo. El riesgo observado depende de la dosis; el más elevado es con una dosis de 4 g/día. Si se presenta una fibrilación auricular, hay que suspender el tratamiento permanentemente.

□ **Fluconazol y posibles riesgos para el feto si se usa durante el embarazo**

Los estudios observacionales indican más riesgo de aborto espontáneo en mujeres que reciben fluconazol durante el primer y/o el segundo trimestre del embarazo que en mujeres no tratadas con fluconazol o que reciben azoles tópicos.

Los estudios epidemiológicos sobre malformaciones cardíacas con el uso de fluconazol durante el embarazo proporcionan resultados contradictorios. No obstante, un metaanálisis de 5 estudios observacionales en que participaron varios millares de mujeres embarazadas expuestas a fluconazol durante el primer trimestre indica un riesgo de malformaciones cardíacas entre 1,8 y 2 veces mayor en comparación con las mujeres que no usaron fluconazol o usaron azoles tópicos.

Las anomalías congénitas observadas son braquicefalia, orejas displásicas, fontanelas anteriores gigantes, fémur arqueado y sinostosis húmero-radial. La relación causal entre el uso de fluconazol y estas anomalías congénitas es incierta.

Antes de iniciar el tratamiento con fluconazol hay que informar a las mujeres en edad fértil sobre el posible riesgo para el feto. Después del tratamiento con una dosis única, se recomienda un periodo de reposo farmacológico de una semana (que corresponde a 5-6 semividas) antes de que la

paciente se quede embarazada. Para ciclos de tratamiento más largos, se puede considerar el uso de métodos anticonceptivos durante todo el periodo de tratamiento y durante una semana después de la última dosis.

□ **Ibuprofeno**

• **Contraindicación en el tercer trimestre del embarazo y recomendaciones en el primer y segundo trimestre del embarazo de las formulaciones tópicas**

Se contraindica el uso de ibuprofeno durante el último trimestre del embarazo, por el riesgo de toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto y el riesgo de hemorragia prolongada tanto en la madre como en el feto.

En el primer y segundo trimestre, no hay datos clínicos sobre el uso de presentaciones tópicas de ibuprofeno, y se desconoce si estas pueden ser nocivas para el embrión o feto. Por lo tanto, sólo se tiene que dar si es estrictamente necesario y, en caso de que se recomiende, se debe dar la dosis más baja posible y el tratamiento debe tener una duración lo más corta posible.

• **Reacciones adversas cutáneas graves**

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como dermatitis exfoliativa, eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden comprometer la vida o ser mortales. La mayoría de estas reacciones se presentaron durante el primer mes de tratamiento. Si se manifiestan síntomas de estas reacciones hay que retirar inmediatamente el fármaco.

• **Síndrome de Kounis**

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con ibuprofeno. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica

o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que pueden desembocar en un infarto de miocardio.

□ Ivacaftor; ivacaftor/tezacaftor; ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor: depresión y excreción por leche materna

Se ha notificado depresión, ideación suicida e intento de suicidio en pacientes que reciben ivacaftor, principalmente en terapias combinadas como ivacaftor/tezacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. La depresión, acostumbra a presentarse durante los tres primeros meses de tratamiento y en pacientes que tienen trastornos psiquiátricos previos.

Dado que algunos datos limitados muestran que el ivacaftor se excreta por la leche materna, no se puede excluir el riesgo en neonatos o niños.

□ Oxidona y disfunción del esfínter de Oddi

La oxidona puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi y, como consecuencia, aumentar la presión intrabiliar y elevar el riesgo de síntomas del tracto biliar y de pancreatitis. Por lo tanto, en pacientes con pancreatitis y enfermedades del tracto biliar hay que administrarles oxidona con precaución.

□ Pregabalina: pensamiento suicida después de la interrupción del tratamiento

Se incluye el pensamiento suicida entre los síntomas de retirada del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo.

□ Rotigotina: reacciones distónicas

Ocasionalmente, se han notificado reacciones distónicas como distonía, posturas anormales, tortícolis y pleurotono (síndrome de Pisa) en pacientes con enfermedad de Parkinson después del inicio o del aumento gradual de la dosis de rotigotina.

□ Siponimod: bradiarritmias y retrasos en la conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con siponimod provoca una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede ocasionar retrasos en la conducción auriculoventricular.

En los ensayos clínicos, la mayoría de las bradiarritmias o de los retrasos de la conducción auriculoventricular fueron asintomáticos y transitorios; se resolvieron en 24 horas y no requirieron la interrupción del tratamiento. En caso de que aparezcan síntomas después de su administración (mareo, dolor torácico no cardíaco y cefalea), se deben iniciar las medidas clínicas adecuadas y continuar la monitorización del paciente hasta que los síntomas desaparezcan. En caso de que sea necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca se puede revertir mediante la administración parenteral de atropina o isoprenalina.

XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia, en su 40 aniversario, los días **12 y 13 de noviembre de 2024** celebrará en Oviedo las XIII Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia, organizadas por el Centro de Farmacovigilancia de Asturias, la Consejería de Salud del Principado de Asturias y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Las Jornadas se dirigen a todos los profesionales sanitarios interesados en la seguridad de los medicamentos. El programa aborda aspectos relevantes en el ámbito de la farmacovigilancia en torno a cuatro mesas: (1) inteligencia artificial en el ámbito sanitario, (2) estrategias e innovación en la notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM), (3) la farmacoepidemiología y sus bases de datos, y (4) comunicación y difusión en el ámbito sanitario y en farmacovigilancia.

Os animamos a asistir y a participar activamente con la presentación de comunicaciones (orales o pósters) sobre temas relacionados con la farmacovigilancia o la farmacoepidemiología. Encontraréis más información en:

www.jornadasfarmacovigilanciaasturias.com

Créditos

© 2024. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rossell

Comité editorial: Carmen Asensio, Monserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló i Neus Rams.

Conflicto de intereses: los miembros del comité editorial declaran que no hay ningún conflicto de interés relacionado con los contenidos de esta publicación.

Subscripciones y bajas: si queréis recibir este boletín hará falta que nos hagáis llegar una petición por correo electrónico a la dirección electrónica farmacovigilancia@gencat.cat indicando vuestro nombre y la dirección de correo electrónico donde queréis recibir el boletín.

ISSN 2462-5442.

<http://medicaments.gencat.cat>

SNiSP Cat

Sistema de Notificació d'Incidents
de Seguretat dels Pacients
de Catalunya

Butlletí de
**Prevenió d'Errors
de Medicació**

de Catalunya

Butlletí de
Farmacovigilància

de Catalunya