

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 14, núm. 2 • març - abril 2016



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Riscos de l'ús d'antipsicòtics en infants
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

## Riscos de l'ús d'antipsicòtics en infants ■

Els antipsicòtics es prescriuen per al tractament de diferents trastorns mentals, entre els quals els trastorns psicòtics, els trastorns afectius i els trastorns del control dels impulsos i de la conducta i els tics. De vegades es combinen amb altres psicofàrmacs i aleshores augmenta el risc de patir efectes adversos. L'esquizofrènia i altres trastorns psicòtics en infants, adolescents i adults joves són patologies greus que sovint requereixen l'ús de fàrmacs antipsicòtics. Això no obstant, en diferents estudis s'ha observat que el balanç benefici-risc en aquest grup de població és menys favorable que en la població adulta. D'una banda, ens manquen dades sobre l'eficàcia en pacients pediàtrics i, de l'altra, les proves que els antipsicòtics s'associen a efectes adversos importants sobre el metabolisme, el sistema nerviós i d'altres que poden ser greus, augmenten.<sup>1</sup>

En els darrers anys s'ha observat un increment progressiu de l'ús d'antipsicòtics en infants: d'1,5 a 5 vegades, segons els països. Aquest increment ràpid és motiu de preocupació, atès que se'n coneixen poc l'eficàcia i els efectes a llarg termini. Sovint, l'ús d'antipsicòtics en pediatria es basa en l'extrapolació de les dades obtingudes en la població adulta, malgrat que les característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques dels infants són molt diferents de les dels adults.<sup>2</sup>

Una anàlisi de la base de dades australiana Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) de prescripció de me-

dicaments ha identificat un augment molt important de l'ús dels antipsicòtics en infants i adolescents fins als 19 anys, malgrat les escasses dades sobre l'eficàcia i de seguretat existents per a aquests grups d'edat.<sup>3</sup> A Austràlia, entre els anys 2008 i 2011, l'ús de **quetiapina** en persones de menys de 19 anys va augmentar més del doble i es va observar un ús elevat d'aquest fàrmac a dosis baixes (25 mg). La quetiapina a dosis baixes en adults s'ha associat a augment de pes i augment de l'índex de massa corporal, però les dades en infants són escasses. L'ús de **risperidona** va augmentar un 46% en pacients pediàtrics. En infants i adolescents de menys de 18 anys va ser l'antipsicòtic més prescrit. L'increment en els últims anys de l'ús de risperidona s'ha atribuït a l'augment de l'ús en el tractament dels trastorns de l'espectre autista.<sup>4</sup>

Als Estats Units també s'ha alertat d'un ràpid increment de l'ús d'antipsicòtics (risperidona, quetiapina i altres) en infants de menys de 3 anys.<sup>5</sup> De 2013 a 2014 la prescripció d'antipsicòtics va augmentar un 50%, tot i que molts psicofàrmacs no estan aprovats en aquests grups d'edat. Alguns autors indiquen que es poden estar prescrivint antidepressius i antipsicòtics per a trastorns de la conducta malgrat la manca de dades d'estudis publicats sobre els efectes beneficiosos i els riscos en infants petits.

A França, entre 2006 i 2013 la prescripció d'antipsicòtics en infants i adolescents s'ha mantingut estable, perquè els clàssics han disminuït, però els de segona generació han augmentat.<sup>6</sup> A més, n'és freqüent l'ús en indicacions no aprovades.<sup>7</sup>

A Catalunya, entre 2008 i 2013 ha augmentat el consum d'antipsicòtics en tots els grups d'edat.<sup>8</sup> A més, també ha augmentat la prescripció d'antipsicòtics

nous que el 2008 representaven el 70%, mentre que el 2013 ja suposaven el 80%.<sup>9</sup>

Actualment, a Espanya només 4 antipsicòtics atípics estan autoritzats en infants i per a indicacions diferents. La **risperidona** està indicada per al tractament de l'esquizofrènia, els episodis maníacs moderats o greus en pacients amb trastorn bipolar a partir dels 18 anys, i el tractament inicial dels trastorns de la conducta en infants amb retard mental a partir dels 5 anys. L'**aripirazole** està aprovat per al tractament de l'esquizofrènia a partir dels 15 anys i dels episodis maníacs moderats o greus en pacients amb trastorn bipolar a partir dels 13 anys. La **ziprasidona** està aprovada per al tractament dels episodis maníacs o mixtos de gravetat moderada associats al trastorn bipolar en infants i adolescents de 10 a 17 anys, i la **paliperidona** en l'esquizofrènia a partir dels 15 anys. No es recomana l'olanzapina ni la quetiapina en persones de menys de 18 anys, ni la clozapina en persones de menys de 16 anys.

Els antipsicòtics **de segona generació o atípics** es promouen com a fàrmacs més segurs que els de primera generació, però s'han associat a efectes adversos més freqüents i greus en infants i adolescents que no pas en adults. Poden produir efectes adversos de diferents tipus: metabòlics (augment de pes, obesitat, dislipèmia, hiperglucèmia, diabetis, resistència a la insulina), cardíacs, neurològics (somnia, sedació, trastorns extrapiramidals) i endocrins (hiperprolactinèmia).<sup>10</sup>

## ■ Efectes metabòlics adversos

L'augment de la gana i de pes són habituals en pacients que reben risperidona. En el cas dels infants, el guany de pes és proporcionalment més elevat i més ràpid que en el dels adults. L'augment de pes afecta negativament l'autoestima dels pacients i afavoreix la manca de compliment del tractament i una mala qualitat de vida. A més, els efectes sedants d'aquests medicaments deterioren la capacitat cognitiva i el rendiment acadèmic dels infants.<sup>3</sup>

Els infants amb obesitat tenen més risc de desenvolupar una síndrome metabòlica, cosa que inclou un conjunt de factors de risc cardiovascular, com la prediabetis i la diabetis, l'obesitat abdominal, la hipercolesterolèmia i la hipertensió arterial. La síndrome metabòlica mantinguda durant l'etapa infantil comporta un risc potencial de presentar malaltia cardiovascular precoç en l'edat adulta.

Un estudi observacional prospectiu dut a terme als Estats Units amb més de 500 infants i adolescents sense tractament previ que havien iniciat un tractament amb antipsicòtics, va mostrar que el tractament amb antipsicòtics durant 10 setmanes s'associava a efectes cardiometabòlics adversos.<sup>11</sup> Els pacients que havien rebut risperidona tenien un augment de pes significatiu en els 3 primers mesos de tractament, amb una mitjana d'augment de pes de 5,4 kg. L'estudi

també va mostrar un augment de dislipèmia i de resistència a la insulina. En un estudi amb 279 pacients de 4 a 17 anys, l'ús d'olanzapina, de quetiapina i de risperidona es va associar a un augment de pes, però amb un perfil d'efectes cardiometabòlics diferent.<sup>12</sup> En un altre estudi observacional, el tractament amb antipsicòtics atípics en infants i adolescents (de 4 a 18 anys) es va associar al doble de risc de patir diabetis de tipus II, en comparació dels no tractats.<sup>13</sup>

## ■ Efectes neurològics i endocrins

Els infants i adolescents que reben antipsicòtics tenen més predisposició que els adults a patir trastorns extrapiramidals i hiperprolactinèmia. Els homes semblen més susceptibles de patir distonia aguda i els nois adolescents, ginecomàstia associada a la hiperprolactinèmia. Els efectes extrapiramidals són més freqüents quan se n'utilitzen dosis altes. Els antipsicòtics també poden provocar acatàsia i insomni, que es poden confondre amb un trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat.<sup>3</sup>

També s'ha descrit allargament de l'interval QTc (>430 ms) en infants i adolescents tractats amb ziprasidona.<sup>14</sup>

## ■ Notificacions rebudes

Una anàlisi de les sospites de reaccions adverses associades a l'ús d'antipsicòtics atípics en infants notificades al Sistema Espanyol de Farmacovigilància fins al desembre de 2012 va revelar que gairebé dos terços d'aquestes reaccions eren greus i l'antipsicòtic que hi estava implicat més sovint era la risperidona. Les reaccions més freqüents van ser les neurològiques, seguides de les endocrinometabòliques i les cardiovasculars. Més de la meitat dels antipsicòtics es van utilitzar fora de les indicacions autoritzades.<sup>15</sup>

## ■ Seguiment i control dels efectes adversos

Es recomana fer un seguiment dels pacients tractats, pel que fa al risc cardiometabòlic. Cal identificar precoçment els factors de risc, com el tabac, la història familiar de diabetis i malaltia cardíaca, certs grups ètnics i l'obesitat. També s'aconsella una vigilància regular de l'índex de massa corporal (IMC). En els adolescents, el càlcul de l'IMC i de l'IMC per grups d'edat proporciona una informació més adequada de l'augment de pes que no pas la mesura simple del pes corporal.<sup>3</sup>

Es recomana el control regular i la intervenció en l'estil de vida, com ara la dieta i l'exercici físic, quan hi hagi un augment del 5% de l'IMC en els tres primers mesos de tractament, en infants amb sobrepès i amb un altre factor de risc associat (dislipèmia, hipertensió o hiperglucèmia), en infants amb obesitat i en cas d'un augment  $\geq 0,5$  dels valors de l'IMC.

En els infants amb hiperprolactinèmia no es coneixen les repercussions de l'elevació asimptomàtica i subclínica de la prolactina. Per aquest motiu, no es recomana fer un monitoratge periòdic ni canviar el tractament dels pacients, excepte en cas que hi hagi una elevació persistent de la prolactina  $>1.000$  mIU/L i/o manifestacions clíniques (galactorrea i irregularitats menstruals en les noies i ginecomàstia, galactorrea i disfunció sexual en els nois). La hiperprolactinèmia afecta negativament el creixement i pot provocar una talla baixa. També disminueix la densitat mineral òssia i augmenta el risc d'osteoporosi.

**En conclusió**, l'augment ràpid de l'ús d'antipsicòtics en la població infantil és motiu de preocupació, atès que se'n coneixen poc l'eficàcia i els efectes a llarg termini. Hi ha molt pocs assaigs clínics en població pediàtrica amb aquests medicaments i, sovint, la pràctica clínica es fonamenta en l'extrapolació de les dades en adults. La manca de dades sobre els efectes adversos dels antipsicòtics en infants dificulta el desenvolupament d'unes recomanacions que són essencials per millorar-ne l'ús segur. A més, cal conèixer millor els efectes adversos dels antipsicòtics en infants per tal de millorar-ne la relació benefici-risc. Cal recordar que la notificació de les reaccions adverses que se sospitin en aquesta població és d'especial interès en farmacovigilància.

## Bibliografia

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.

2. 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.
3. Larger concerns with antipsychotics in kids. NPS MedicineWise, 2014. [Citat 6 maig 2016]. Disponible a: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional-health-news-evidence/2014/antipsychotics-in-children>
4. Granovetter M. Let's talk therapy: treatments for children with autism. *Lancet*. 2013;382:753.
5. Schwarz A. Still in a crib, yet being given antipsychotics. *The New York Times*, 10 de desembre de 2015. [Citat 6 maig 2016]. Disponible a: <http://www.nytimes.com/2015/12/11/us/psychiatric-drugs-are-being-prescribed-to-infants.html?ref=health>
6. 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.
7. 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.
8. 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).
9. 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. [Citat 9 maig 2015]. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut\\_territori/barcelona/medicaments\\_i\\_farmacia/butleti\\_e\\_farma/efarma\\_23.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/medicaments_i_farmacia/butleti_e_farma/efarma_23.pdf)
10. Flank 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.
11. Correll CU, Manu P, Olshanskiy 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.
12. 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.
13. Sohn M, Talbert J, Blumenschein K, Moga DC. Atypical antipsychotic initiation and the risk of type II diabetes in children and adolescents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24:583-91.
14. James AC. Prescribing antipsychotics for children and adolescents. *Advances Psychiatric Treat*. 2010;16:63-75.
15. Libro de resúmenes. XII Jornadas de Farmacovigilancia. [Citat 9 maig 2016]. Disponible a: [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)

## Comunicacions de riscs a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

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

### ■ Risc de descompensació i d'insuficiència hepàtiques després de l'administració de ▼Viekirax

El desembre passat l'AEMPS va informar sobre la notificació de casos de **descompensació i d'insuficiència hepàtiques** en pacients tractats amb Viekirax® com a únic tractament antivíric, o en combinació amb Exviera® o amb ribavirina. La major part dels casos greus eren pacients que abans de començar el tractament antivíric ja presentaven una cirrosi avançada o descompensada.

Després de l'avaluació europea s'ha conclòs que, tot i que la pròpia malaltia hepàtica subjacent dificulta l'avaluació dels casos notificats, no es pot excloure el possible risc de lesió hepàtica d'aquests medicaments.

Trobareu més informació a l'enllaç:  
[Alerta de seguretat referència 2015126](#)

### ■ Natalizumab (▼Tysabri): noves recomanacions per minimitzar el risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva

Atès el risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associat a l'ús de natalizumab, els mesos de febrer i març l'AEMPS va informar sobre noves mesures orientades al diagnòstic precoç. El diagnòstic i tractament de l'LMP en fase asimptomàtica limita el dany cerebral i millora la taxa de supervivència.

En els pacients amb anticossos antivíric JC positius que no han rebut tractament immunosupressor abans de rebre natalizumab, l'índex d'anticossos i la durada del tractament determinen el risc de desenvolupament de LMP.

lupar una LMP. Es considera que aquest risc és baix si l'índex d'anticossos antiviral JC és menor o igual a 0,9 i augmenta substancialment quan l'índex assoleix valors de més d'1,5 en pacients que han rebut tractament amb natalizumab durant més de dos anys.

Trobareu més informació a l'enllaç:  
[Alerta de seguretat referència 2016012.2](#)

## ■ Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina: risc de cetoacidosi diabètica

La canagliflozina (▼Invokana® i ▼Vokanamet®, aquest últim en combinació amb metformina), la dapagliflozina (▼Forxiga® i ▼Xigduo®, aquest últim combinat amb metformina) i l'empagliflozina (▼Jardiance®) són antidiabètics orals, inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa de tipus 2 (SGLT2), indicats en adults amb diabetis mellitus de tipus 2 en monoteràpia o en combinació amb altres hipoglucèmians. La inhibició del cotransportador, que és responsable de la major part de la reabsorció de la glucosa des de la llum dels túbuls renals, augmenta l'excreció urinària de glucosa.

En el procés de revisió per part del PRAC s'han observat casos greus de cetoacidosi diabètica. En molts casos la presentació ha estat atípica, sense hiperglucèmia, com és habitual en una cetoacidosi, i algun cas ha cursat amb una hipoglucèmia. Fins ara no s'ha pogut establir el mecanisme pel qual els inhibidors de l'SGLT2 poden desencadenar una cetoacidosi diabètica.

Trobareu més informació a l'enllaç:  
[Alerta de farmàcia referència 2016013](#)

## ■ Canagliflozina i risc d'amputació no traumàtica en membres inferiors

El maig l'AEMPS va informar sobre un possible risc d'amputacions no traumàtiques en els membres

inferiors en pacients que reben canagliflozina. Malgrat que aquest tipus de complicacions són pròpies de la diabetis mellitus, en un assaig clínic en curs s'ha detectat una incidència dues vegades més gran d'amputacions no traumàtiques en extremitats inferiors en els pacients que reben canagliflozina. Per aquest motiu, a Europa s'ha considerat necessari dur a terme una avaluació d'aquest risc potencial.

Trobareu més informació a l'enllaç:  
[Alerta de farmàcia referència 2016042](#)

## ■ Aflibercept (▼Zaltrap®) i risc d'osteonecrosi mandibular

El mes de març passat l'AEMPS va informar sobre la notificació de casos d'osteonecrosi mandibular (OM) en pacients que reben aflibercept. L'osteonecrosi mandibular és greu i pot afectar de manera rellevant la qualitat de vida dels pacients.

L'aflibercept és una proteïna de fusió recombinant que bloqueja l'activació dels receptors VEGF (factor de creixement endotelial vascular) i la proliferació de cèl·lules endotelials. Està indicat per al tractament del càncer de còlon metastàtic resistent o que ha progressat, en combinació amb irinotecan/5-fluorouracil/àcid folínic, que no hagi respost a oxaliplàtí.

Malgrat que es desconeix el mecanisme pel qual l'aflibercept provocaria l'OM, s'han identificat alguns factors de risc que afavoreixen aquest trastorn, com ara el tractament previ amb bifosfonats, l'edat avançada, una higiene bucal deficient, els processos dentals invasius i altres malalties concurrents (malaltia dental prèvia), tabac, càncer amb lesions òssies i tractaments concomitants (quimioteràpia, medicaments biològics antiangiogènics, corticoides i radioteràpia de cap i coll).

Trobareu més informació a l'enllaç:  
[Alerta de seguretat referència 2016026](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambriana, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

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

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>