

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 8, n.º 2 • marzo - abril 2010



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Toxicidad de los fármacos para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad
- Omalizumab y efectos adversos

Toxicidad de los fármacos para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad ■

El **metilfenidato** (Rubifen®, Concerta®, Medikinet®) es un psicoestimulante anfetamínico y la **atomoxetina** (△Strattera®) es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina.¹ Ambos están autorizados para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años y en adolescentes, cuando otras medidas son insuficientes. Su uso debe formar parte de un tratamiento integral del TDAH que incluya intervenciones psicológicas, educativas y sociales. Dado que en los últimos años ha aumentado notablemente el consumo de estos fármacos y que la relación beneficio-riesgo es motivo de controversia, en este número se revisan sus datos de toxicidad.

■ Metilfenidato

Los efectos adversos más frecuentes del metilfenidato son **insomnio**, **labilidad emocional** y **disminución del apetito**. También puede producir cefalea, mareo, somnolencia, síntomas gastrointestinales, hiperten-

sión, taquicardia, arritmias y palpitaciones.² Más raramente, se han descrito **tics** y **convulsiones**, y **retraso del crecimiento** con su uso a largo plazo.³ También se han notificado cuadros de psicosis con **alucinaciones** visuales o táctiles en niños de 10 años o menores tratados con dosis habituales de metilfenidato.⁴ En caso de que aparezcan, hay que retirar el fármaco de manera inmediata.

En febrero de 2006 una comisión especializada de la FDA examinó las notificaciones de **muerte súbita** en niños y adolescentes tratados con psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH y recomendó incluir un recuadro negro de advertencia sobre los riesgos cardiovasculares en las fichas técnicas de estos fármacos.^{5,6} En 2008 la Asociación Americana de Cardiología recomendó practicar un ECG a los niños con TDAH antes de iniciar el tratamiento.⁷ Con esta exploración se detectarían enfermedades de base que constituyen contraindicación para el uso de psicoestimulantes, dado que estos fármacos pueden producir taquicardia e hipertensión.

En enero de 2009 la AEMPS informó de las **nuevas condiciones de uso de los medicamentos que contienen metilfenidato**, tras evaluar su relación beneficio-riesgo por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). El motivo de la revisión fue la asociación del tratamiento con metilfenidato a riesgos cardiovasculares (hipertensión, aumento de la frecuencia cardíaca, arritmias), cerebrovasculares (migraña, AVC), tras-

tornos psiquiátricos y otros posibles efectos a largo plazo.^{8,9} Se concluyó que la relación beneficio-riesgo se mantiene favorable siempre que se respeten las siguientes condiciones de uso autorizadas:

- es necesario hacer el tratamiento con la supervisión de un especialista con experiencia en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes;
- es necesario hacer un examen cardiovascular y un examen psiquiátrico antes del inicio del tratamiento y un seguimiento de posibles síntomas durante el mismo;
- se debe evaluar la necesidad de seguir el tratamiento como mínimo una vez al año, y
- es preciso vigilar el peso y la altura de los pacientes durante el tratamiento.

Los estimulantes están contraindicados en pacientes con **enfermedad cardiovascular**, estados de agitación, hipertiroidismo o dependencia del alcohol o de fármacos. El metilfenidato también se debe evitar en pacientes con tics o con diagnóstico o antecedente familiar de síndrome de Tourette, depresión grave, psicosis, anorexia, ideación suicida o trastorno bipolar grave. Tampoco se recomienda durante la gestación ni la lactancia.

Atomoxetina

Los efectos adversos más frecuentes de la atomoxetina son los **trastornos digestivos**, como dolor abdominal, pérdida del apetito, náuseas, vómitos y pérdida de peso, y los **neuropsiquiátricos**, como somnolencia, irritabilidad, fatiga, vértigo, cambios de humor y despertar precoz.¹⁰ La notificación de casos de síntomas **psicóticos** o maníacos en niños sin antecedentes motivó que se incluyera esta información en la ficha técnica en el Reino Unido.¹¹ También se han descrito convulsiones, aumento de la presión arterial, hipotensión, síncope, taquicardia, midriasis, sequedad de boca, estreñimiento y retención urinaria.

Se han notificado algunos casos de **hepatotoxicidad** asociados al tratamiento con atomoxetina.¹² Hay que informar de este riesgo y de cómo reconocer los síntomas, así como solicitar atención médica en caso de dolor abdominal intenso, náusea persistente inexplicable, malestar, orina oscura o ictericia. Se debe ajustar la dosis cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática.

La atomoxetina es metabolizada sobre todo por el CYP2D6. Su uso concomitante con los inhibidores de esta enzima, como la paroxetina o la fluoxetina, aumenta su biodisponibilidad y hay que ajustar las

dosis. Dado su mecanismo de acción, la atomoxetina no se debe asociar con los IMAO, y se recomienda precaución en los tratados con estimulantes β -adrenérgicos debido a una adición de sus efectos, sobre todo cardíacos.

Se han notificado casos de **ideación o conducta suicida** en pacientes tratados con atomoxetina. En septiembre de 2005, tras la comercialización de la atomoxetina en Canadá, se alertó del riesgo de cambios del comportamiento y emotivos, incluida autolesión, asociado al uso de este fármaco, y se incluyó esta información en la ficha técnica. Hasta diciembre de 2007, en Canadá se habían notificado 189 sospechas de reacciones adversas a atomoxetina, 55 fueron clasificadas como intento de suicidio.¹³ Los resultados de un metanálisis de 12 ensayos clínicos con 1.357 niños o adolescentes tratados con atomoxetina mostró un aumento del riesgo de ideación o conducta suicida con atomoxetina (0,44%) frente a placebo (0%).¹⁴

En febrero de 2006, la agencia británica del medicamento alertó sobre notificaciones espontáneas de **alargamiento del intervalo QT** con atomoxetina y recomendó precaución en pacientes con alargamiento del intervalo QT congénito o adquirido o con antecedentes familiares de esta arritmia.¹⁵ El alargamiento del intervalo QT puede ser más probable si la atomoxetina se toma junto con otros fármacos que también pueden producirlo, que causan trastornos electrolíticos o que inhiben la enzima CYP2D6.

Los resultados de algunos estudios no comparativos a largo plazo han sugerido un retraso del crecimiento y del peso durante el primer año de tratamiento; se recomienda vigilar el crecimiento y el desarrollo. El fármaco se debería evitar en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado. Como el metilfenidato, no se recomienda durante la gestación ni la lactancia. No se conoce su posible riesgo de abuso o de dependencia. No se recomienda su administración en menores de 6 años. Se requiere precaución en pacientes con hipertensión arterial, taquicardia o enfermedad cardiovascular o vascular cerebral.

Notificaciones en el Sistema Español de Farmacovigilancia

En España, hasta abril de 2010 se han recogido 143 notificaciones con **metilfenidato**, de las que 86 (60%) se consideraron graves. El 81% de los pacientes fueron niños y adolescentes. De las 265 reacciones adversas incluidas en estas notificaciones, las más frecuentes fueron los trastornos psiquiátricos (31,7%) y del sistema nervioso (14,7%), seguidos por los trastornos

cardiovasculares (7,5%). Veintisiete de las 143 notificaciones se han recogido en Cataluña y de éstas, 20 han sido en niños (11) y adolescentes (9); 14 han sido consideradas graves. De las 38 reacciones incluidas en estas 27 notificaciones, las más frecuentes fueron los trastornos psiquiátricos (31,6%) y del sistema nervioso (15,6%).

En cuanto a la **atomoxetina**, en el SEFV se han recogido 43 notificaciones, de las que 32 (74,4%) fueron graves con un caso mortal. La mayoría de los pacientes (74,4%) fueron niños (17) y adolescentes (15). De las 87 reacciones adversas descritas en estas notificaciones, las más frecuentes fueron los trastornos psiquiátricos (38%), seguidos de los neurológicos (19,5%) y de los cardiovasculares (15%). En Cataluña se han recogido 5 de las 43 notificaciones y son: un caso de arritmia en un adolescente, un caso de irritabilidad, hostilidad e ideación suicida en un niño, y tres casos en adultos de labilidad afectiva (1 caso), anorgasmia (1) y retención urinaria (1).

Los datos de consumo de estos medicamentos en Cataluña indican que en 2005 había unos 5.000 pacientes tratados con metilfenidato; en 2009 esta cifra se había triplicado y durante el primer trimestre del 2010 la estimación de pacientes tratados se sitúa alrededor de los 17.500. Además, durante los tres primeros meses del 2010 hay unos 800 pacientes tratados con atomoxetina, cifra que supera el total de pacientes tratados con este fármaco durante todo el 2009.

Conclusión

El metilfenidato y la atomoxetina se han asociado a efectos adversos graves, como trastornos cardíacos y

psiquiátricos, y pueden producir retraso de crecimiento a largo plazo. Los riesgos de estos fármacos refuerzan la necesidad de una valoración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo en esta población y justifican restringir su uso a casos muy especiales.

La notificación de las sospechas de reacciones adversas a estos medicamentos permitirá conocer mejor su perfil de toxicidad.

Bibliografía

1. Moya J. El trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad. *Butll Inf Ter Departament de Salut* 2007;19:35-40.
2. Update on drugs for hyperactivity in childhood. *Drug Ther Bull* 2007;45:37-40.
3. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1015-27.
4. Hallucinations induites par le méthylphénidate. *Rev Prescrire* 2006;26(275):590-1.
5. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006;354:1445-48.
6. Méthylphénidate: risques cardiaques. *Rev Prescrire* 2006;26(272):343.
7. Tanne JH. Children taking drugs for hyperactivity should be tested for heart problems. *BMJ* 2008;336:980-1.
8. Metilfenidato: nuevas condiciones de uso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). *Butll Farmacovigilància Catalunya* 2009;7:3-4. Consultado 3 mayo 2010. Disponible en <http://www.genecat.cat/salut/depsalut/html/es/dir107/esbfvgo12009.pdf>
9. Metilfenidato. Actualización de las condiciones de uso. Ref. 2009/01. 22 de enero de 2009. Consultado 3 mayo 2010. Disponible en http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NL_2009-01_metilfenidato.htm
10. Atomoxétine. Hyperactivité avec déficit de l'attention: pas mieux que le méthylphénidate. *Rev Prescrire* 2009;29(312):731-5.
11. Atomoxetine: risk of psychotic or manic symptoms. *Drug Safety Update* 2009;2:4.
12. Bangs ME, Jin L, Zhang S, Desai D, Allen AJ, Read HA, et al. Hepatic events associated with atomoxetine treatment for attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf* 2008;31:345-54.
13. Atomoxetine and suicidal behaviour: update. *Can Adv React Newslett* 2008;18:2-3. Consultado 3 mayo 2010. Disponible en http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v18n3-eng.pdf
14. Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:209-18.
15. MHRA. Stattera (atomoxetine) – conclusions of risk:benefit review. Febrer 2006. Consultado 3 mayo 2010. Disponible en <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-po/documents/websiteresources/con2023220.pdf>

Omalizumab y efectos adversos

El omalizumab (Δ Xolair®) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra las IgE que se administra por vía subcutánea. Está autorizado para el tratamiento del asma alérgica grave y persistente en pacientes mayores de 12 años, que presentan prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a alérgenos perennes, y en los que los síntomas no se alivian de manera adecuada con el tratamiento estándar.¹ Los resultados preliminares de un estudio de toxicidad sugieren que los pacientes tratados tienen más riesgo de trastornos cardiovasculares.²

En pacientes con asma alérgica grave que no se alivia de manera adecuada con la combinación de un

corticoide y un agonista β_2 -adrenérgico de larga duración, añadir omalizumab evitaría una visita a urgencias en 2,5 años por paciente tratado. No se sabe si previene las exacerbaciones, los ingresos hospitalarios o la toma de corticoides en estos pacientes.³ A corto plazo, el omalizumab puede producir reacciones anafilácticas, a veces graves, malestar y dolor, trombopenia, y aumento de infecciones víricas y parasitarias.⁴

Entre junio de 2003 y diciembre de 2006 la FDA había recibido 124 notificaciones de reacciones anafilácticas, como broncospasmo, hipotensión, síncope, urticaria, angioedema y disnea, tras la administración de omalizumab.⁵ En un 35% de los casos los síntomas aparecen en los primeros 30 min tras la inyección, y en un 40% más de una hora después. Un 15% de los pacientes tuvieron que ser hospitalizados. En un 39% de los casos se presentaron tras la

primera dosis de omalizumab, y en un 32% después de la cuarta dosis o más.

En julio de 2009 la FDA informó que estaba analizando los resultados intermedios de toxicidad del estudio en curso EXCELS (*Evaluating the Clinical Effectiveness and Long-Term Safety in Patients with Moderate to Severe Asthma*) sobre omalizumab en el tratamiento del asma. Es un estudio observacional en unos 5.000 pacientes con asma moderada o grave persistente tratados con omalizumab y un grupo control de 2.500 pacientes que no lo tomaban. La variable principal del estudio era evaluar el perfil de toxicidad a largo plazo en pacientes seguidos durante 5 años, y en concreto sobre el riesgo de neoplasias. Se observó un aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica, arritmias, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, trastornos vasculares cerebrales y tromboflebitis en los pacientes tratados con omalizumab frente al grupo control.

Con los datos disponibles, persisten las incertidumbres sobre sus efectos adversos a largo plazo, sobre todo en cuanto a un posible aumento del riesgo de cáncer. Mientras se esperan los resultados definitivos del estudio, hay que estar alerta de estos riesgos, limitar su uso y notificar las sospechas de reacciones adversas.

Bibliografía

1. Xolair. Ficha técnica. Consultado 15 enero 2010. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/emea-combined-h606es.pdf>
2. U.S. FDA. Early communication about an ongoing safety review of omalizumab (marketed as Xolair®). 16 de julio de 2009. Consultado 15 enero 2010. Disponible en <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172406.htm>
3. Omalizumab for severe asthma? Drug Ther Bull 2006;44:86-8.
4. Omalizumab. Asthme: trop d'inconnues pour un anti-IgE. Rev Prescrire 2007; 27(282):245-8.
5. Omalizumab: shocs anaphylactiques. Rev Prescrire 2007;27(288):750.

X Jornadas de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia celebrará en **Valladolid** los días **30 de septiembre y 1 de octubre de 2010** las **X Jornadas de Farmacovigilancia**, organizadas por la Comunidad Autónoma de Castilla y León, la Universidad de Valladolid, el Centro de Farmacovigilancia de Valladolid y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Las Jornadas están dirigidas a todos los profesionales sanitarios interesados en la farmacovigilancia y en las reacciones adversas a los medicamentos. Les animamos a asistir y a participar activamente.

Encontrarán más información en <http://www.farmacovigilancia2010.es>

© 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 bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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



www.gencat.cat/salut