

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 4, n.º 3 • mayo - junio 2006



Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Inhibidores de la colinesterasa y arritmias
- IECA y malformaciones congénitas
- VI Jornadas de Farmacovigilancia
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

## Inhibidores de la colinesterasa y arritmias ■

Los inhibidores de la colinesterasa como donepecilo (Aricept®), galantamina (Reminyl®) y rivastigmina (Exelon®, Prometax®) están autorizados para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada. Se asocian a mejorías cognitivas modestas.<sup>1</sup> Los efectos adversos más frecuentes son los digestivos (náuseas, vómitos y diarrea).<sup>1</sup>

Su uso se está incrementando; en los últimos 3 años el consumo de donepecilo y de rivastigmina ha aumentado un 50% y el de galantamina se ha duplicado. Actualmente en Cataluña se estima que

hay más de 9.000 pacientes tratados con donepecilo, casi 5.000 con galantamina y unos 4.000 con rivastigmina.

Estos fármacos tienen un efecto de facilitación de la neurotransmisión colinérgica, dado que inhiben la colinesterasa y, por tanto, retardan la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas intactas. Su efecto beneficioso sobre el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer se intenta explicar mediante este mecanismo de acción.<sup>1</sup>

El incremento de la actividad colinérgica que producen estos fármacos da lugar a la aparición de efectos vagales que pueden ocasionar trastornos del ritmo. En pacientes tratados con estos medicamentos se ha descrito bradicardia y, con menor frecuencia, bloqueo auriculoventricular, síncope y bloqueo de rama.<sup>2-6</sup> Ha

habido algunos casos de isquemia miocárdica, aunque la relación causal con el inhibidor de la colinesterasa no ha sido bien establecida.<sup>2,3,7</sup>

Hay que tener en cuenta que los pacientes con enfermedad del seno o con arritmias previas, y los tratados de manera concomitante con bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio o de otros fármacos inductores de trastornos del ritmo, tienen más riesgo de presentar estos efectos adversos de los inhibidores de la colinesterasa.<sup>2</sup>

En el Centro de Farmacovigilancia, entre las notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas por inhibidores de la colinesterasa que se han recibido destacan tres casos de bloqueo auriculoventricular (dos por donepecilo y uno por galantamina) y tres de síncope (dos por donepecilo y uno por rivastigmina).

## ■ Conclusión

Los inhibidores de la colinesterasa utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer pueden

producir bradicardia y arritmias debido a su efecto colinérgico. Los pacientes con enfermedad del seno o con arritmias previas, y los tratados con bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio o de otros fármacos arritmogénicos tienen más riesgo. Por tanto, hay que estar alerta y ante la sospecha de alteración del ritmo por inhibidores de la colinesterasa se debe notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia.

## Bibliografía

- 1 Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
- 2 Anónimo. Cholinesterase inhibitors and cardiac arrhythmias. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23: 19-20.
- 3 Anónimo. Donepezil: suspected adverse reactions. *Can Med Assoc J* 1998; 159: 81.
- 4 Calvo-Romero JM, Ramos-Salado JL. Bradicardia sinusal sintomática asociada a donepecilo. *Rev Neurol* 1999; 28: 1070-2.
- 5 Bordier P, Garrigue S, Barold SS, Bressolles N, Lanusse S, Clémenty J. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Europace* 2003; 5: 429-31.
- 6 Leentjens AF, Kragten JA. Complete atrioventricular block during galantamine therapy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 563-6.
- 7 Egido A, Sena F, Lechuga I, Gutiérrez L. Isquemia miocárdica en una paciente en tratamiento con donepezilo. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 637.

## IECA y malformaciones congénitas ■

Los resultados de un estudio de cohortes reciente sugieren que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) durante el primer trimestre de la gestación se asocia a un riesgo de malformaciones congénitas mayores.<sup>1</sup>

A partir de una cohorte de 29.507 niños se identificaron 209 cuyas madres habían estado expuestas a IECA durante el primer trimestre de la gestación, 202 niños de madres expuestas a otros antihipertensivos durante el primer trimestre y 29.096 niños de mujeres no expuestas a ningún antihipertensivo durante la gestación. Los resultados muestran que los expuestos a IECA durante el primer trimestre tienen un riesgo 2,7 veces más elevado de malformaciones congénitas mayores, sobre todo cardiovasculares (defectos septales) y de sistema nervioso central, en comparación con los no expuestos a fármacos antihi-

per tensivos. En cambio, la exposición a otros antihipertensivos durante el primer trimestre no aumenta el riesgo.

El tratamiento con IECA durante el segundo y el tercer trimestre está contraindicado a causa del riesgo de fetotoxicidad (oligohidramnios, retraso de crecimiento intrauterino, displasia renal e insuficiencia renal). Aunque no se puede descartar la existencia de sesgos en el estudio, las dudas generadas por estos hallazgos justifican que se evite el uso de IECA también durante el primer trimestre de la gestación.<sup>2</sup>

## Bibliografía

- 1 Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-51.
- 2 Friedman JM. ACE inhibitors and congenital anomalies. *N Engl J Med* 2006; 354: 2498-500.

# VI Jornadas de Farmacovigilancia ■

Los días 30 y 31 de marzo pasado se celebraron en Madrid las VI Jornadas de Farmacovigilancia. Las mesas redondas trataron sobre la necesidad de reforzar las actividades de farmacovigilancia en poblaciones especialmente vulnerables (como los pacientes de edad avanzada, los niños o las mujeres embarazadas)

y en grupos de pacientes con patologías específicas o tratados con medicamentos con una actividad farmacológica nueva. Asimismo, se presentaron diferentes actividades encaminadas a minimizar el riesgo asociado al uso de medicamentos.

Pueden encontrar el libro de resúmenes de las ponencias y comunicaciones presentadas en

[http://www.agemed.es/actividad/actCongresos/docs/libro\\_VI-jornadas.pdf](http://www.agemed.es/actividad/actCongresos/docs/libro_VI-jornadas.pdf)

## 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>

### ■ Pimecrolimus y tacrolimus: riesgo de tumores

En marzo pasado, la AEMPS publicó una nota informativa en la que se actualizaba la información sobre el riesgo de tumores asociados al uso de pimecrolimus (Elidel®, Rizan®) y tacrolimus (Protopic®) en el tratamiento de la dermatitis atópica. Recordarán que esta cuestión ya la tratamos en un número anterior del butlletí (véase Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2005; 3: 12).

En abril de 2005, la AEMPS ya había alertado sobre el riesgo de tumores asociados al uso de estos inmunosupresores en el tratamiento de la dermatitis atópica. Se informó que los casos notificados eran principalmente de tumores cutáneos y linfáticos y se anunciaba que este problema iba a ser tratado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento.

Esta revisión del CHMP se ha concluido recientemente y las conclusiones han sido las siguientes:

- Se considera que la relación beneficio-riesgo de pimecrolimus y tacrolimus en el tratamiento de la

dermatitis atópica sigue siendo favorable, aunque se deben utilizar con precaución con el fin de reducir el potencial riesgo de cáncer.

- Con los datos disponibles actualmente no se puede concluir si existió una relación causal entre el uso de estos medicamentos y la aparición de neoplasias en los casos notificados.
- Las fichas técnicas de estos productos se deben modificar para incluir información sobre los riesgos a largo plazo.
- Se deben modificar las indicaciones autorizadas del pimecrolimus, que pasa a ser tratamiento de segunda línea como el tacrolimus.

Tras esta revisión del CHMP, la indicación autorizada para ambos productos pasa a ser el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos y en niños a partir de los 2 años de edad que no responden adecuadamente o no toleran los corticoides tópicos.

En la misma nota informativa, la AEMPS recordaba que estos medicamentos no se deben utilizar en pacientes inmunodeprimidos ni en menores de 2 años, y que se deben administrar durante períodos cortos y de forma intermitente, utilizando las dosis mínimas necesarias para el control de la sintomatología.

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/elidel-rizan-protopic.htm>

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/9888206en.pdf>

## Fluoxetina en niños y adolescentes

En los últimos años, diversas agencias reguladoras han alertado sobre un aumento del riesgo de ideación y conducta suicida en niños tratados con algunos ISRS o con venlafaxina, lo que ha motivado la toma de algunas medidas. Recordarán que esta cuestión la tratamos en un número anterior del *butlletí* (véase *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2004; 2: 13-5). La AEMPS había informado en aquel momento que los datos disponibles no avalaban el uso de estos medicamentos en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Ninguno de ellos tenía la indicación autorizada en esta población y el único ISRS que había mostrado cierta eficacia era la fluoxetina.

En junio pasado, la AEMPS informó que el CHMP había revisado la relación beneficio-riesgo de la fluoxetina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. El dictamen que ha emitido el CHMP ha sido favorable a la ampliación de la indicación a depresión moderada o grave en niños de 8 años o

mayores y en adolescentes que no responden a psicoterapia.

Sin embargo, se ha anunciado que el laboratorio tendrá que realizar estudios adicionales con el fin de investigar específicamente los efectos de la fluoxetina sobre el desarrollo sexual y el comportamiento emocional y su posible toxicidad testicular. Por otra parte, se insiste en la recomendación de vigilar la aparición de comportamiento suicida, sobre todo al inicio del tratamiento.

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/fluoxetina-junio06.htm>

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20255406en.pdf>

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/19832306en.pdf>

### Nota

En el artículo “Convulsiones por fármacos” del número de enero-febrero del *butlletí*, se decía que el uso de algunas plantas medicinales se ha relacionado con un riesgo de convulsiones y se citaba la *Cimicifuga racemosa* (*Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2006; 4: 4). Querríamos aclarar que la información que asocia esta planta con el riesgo de convulsiones procede de un único caso en el que la relación de causalidad no fue bien establecida.

© 2006. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

**Director** Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

**Comité editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, 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](http://www.icf.uab.es), o bien en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es)

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



[www.gencat.net/salut](http://www.gencat.net/salut)