

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 15, núm. 3 • maig - juny 2017



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Joc patològic induït per medicaments per tractar la malaltia de Parkinson
- Deu principis per evitar els efectes adversos en el fetus exposat a medicaments durant l'embaràs
- Comunicacions de riscos associats a l'ús de medicaments notificades per l'AEMPS

Joc patològic induït per medicaments per tractar la malaltia de Parkinson ■

El joc patològic es defineix com un trastorn addictiu que consisteix en una conducta inadequada respecte als jocs d'apostes. D'acord amb els criteris del DSM-V, les persones que presenten joc patològic tenen la necessitat de jugar una quantitat cada vegada més gran de diners per aconseguir la recompensa buscada i els esforços per controlar aquesta situació fracassen. Se senten inquietos i irritables quan intenten evitar aquesta conducta, i fins i tot menteixen en l'entorn familiar i social per poder seguir jugant, i posen en perill l'estabilitat familiar i laboral. És un trastorn recurrent i persistent que pot incapacitar el pacient.¹

Taula 1. Fàrmacs antiparkinsonians relacionats amb el joc patològic

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

El joc patològic és una reacció adversa greu que s'ha descrit amb freqüència en pacients que reben tractament per a la malaltia de Parkinson. La prevalença en aquests pacients se situa entre un 2% i un 7%, i és més elevada que en la població general.² Els agonistes dopaminèrgics són els fàrmacs que s'han relacionat més sovint amb aquest trastorn, especialment els agonistes del receptor D₃, com el pramipexole. Altres fàrmacs amb acció dopaminèrgica també s'han relacionat amb les conductes compulsives, com el joc patològic o la hipersexualitat, tant en monoteràpia com en tractament combinat (vegeu la taula 1).^{3,4} En els darrers anys, aquest trastorn també s'ha descrit en pacients tractats amb fàrmacs antipsicòtics, com l'aripirazole.⁵ Els pacients amb joc patològic poden presentar també altres trastorns, com el trastorn del control dels impulsos, la hipersexualitat, la compulsió per menjar i comprar, i en algun cas les idees suïcides.⁶

S'han descrit diversos factors de risc que podrien afavorir el joc patològic en els pacients amb malaltia de Parkinson: el sexe masculí, la història prèvia i/o familiar de joc patològic i la durada del tractament amb agonistes dopaminèrgics. S'ha apuntat que hi hauria una relació entre el tractament a dosis altes amb agonistes de la dopamina que reben aquests pacients i l'aparició de joc patològic. Tot i que també s'ha observat en pacients amb síndrome de les cames inquietes tractats amb dosis més baixes d'aquests fàrmacs, aquest trastorn pot millorar o desaparèixer amb una reducció de la dosi o la retirada del fàrmac.^{7,8}

No es coneix amb exactitud la causa d'aquest trastorn, però s'ha relacionat amb una alteració de la via dopaminèrgica nigrostriada, en concret de les neu-

rones mesolímbiques involucrades en el sistema de valoració del risc i de la recompensa.^{6,9}

Els agonistes dopaminèrgics, com el ropinirole i el pramipexole, tenen una elevada afinitat pels receptors D₃. Aquests receptors es troben en el sistema límbic, on es desenvolupen funcions cognitives, de control de les emocions i del sistema endocrí, i modulen la resposta fisiològica i emocional en la valoració del risc i de la recompensa. Això pot explicar que els agonistes dels receptors D₃ que estimulen directament els receptors presentin un risc més elevat d'induir el joc patològic, a diferència de la levodopa, que necessita una transformació prèvia de la dopamina i que sembla que tindria un risc més baix de provocar aquest trastorn.^{3,8}

■ Notificacions rebudes

En una anàlisi de les notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses rebudes al Sistema Espanyol de Farmacovigilància fins al desembre de 2014, es van identificar 15 casos de joc patològic.¹⁰ Tots els pacients eren homes entre 46 i 84 anys, amb una mediana d'edat de 60 anys. En 13 (86,6%) dels casos el trastorn de joc patològic es va considerar greu i aproximadament la meitat dels casos es van recuperar amb la retirada del medicament.

Dels 23 medicaments sospitosos en aquestes notificacions, el més freqüent va ser el pramipexole (en 10 dels 15 casos; 66,7%), seguit de diferents combinacions a dosis fixes de levodopa (4; 26,6%) i el ropinirole (3; 20%). En tots els casos, la indicació d'aquests medicaments va ser la malaltia de Parkinson.

El període de latència entre la primera presa del fàrmac sospitós i l'aparició de la reacció adversa va oscil·lar entre un mes i tres anys, amb una mediana de 3,5 mesos. En quatre pacients hi havia altres reaccions adverses acompanyants: en dos casos, un trastorn del control dels impulsos; en un cas, idees suïcides, i en un altre cas, alcoholisme. Només un dels casos tenia

antecedents de joc patològic, que va empitjorar després d'iniciar el tractament amb pramipexole.

En conclusió, el joc patològic és una reacció adversa greu que es veu amb freqüència en pacients que reben tractament per a la malaltia de Parkinson. Els agonistes dopaminèrgics són els fàrmacs usats amb més freqüència. Malgrat que és una reacció adversa coneguda i que es troba descrita a les fitxes tècniques d'aquests medicaments, sovint ni els pacients, ni els familiars, ni els mateixos metges no relacionen aquest trastorn amb el tractament farmacològic. Potser per aquest motiu, el joc patològic és una reacció adversa poc notificada. Cal informar els pacients i els familiars d'aquesta reacció adversa per facilitar-ne el diagnòstic i el tractament precoços i evitar-ne les conseqüències familiars i socials. En cas de sospita d'un trastorn compulsiu en pacients tractats amb antiparkinsonians, la notificació espontània al Centre de Farmacovigilància de Catalunya permetrà conèixer més bé aquest efecte indesitjat.

Bibliografia

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed [revisat]. Washington DC: American Psychiatric Association; 2014.
2. Santangelo G, Barone P, Trojano L, Vitale C. Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:645-53.
3. Agonistes dopaminèrgics: jeu pathologique et hypersexualité. *Rev Prescrire.* 2008;28(293):187-8.
4. Alvarez R, Sala F. Consideracions sobre el tractament farmacològic en el malalt amb Parkinson. *Butll Inf Ter.* 2015;26:68-74 [citad 25 juny 2017]. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/BIT_v26_m10.pdf
5. Gaboriau L, Victorri-Vigneau C, Gèrardin M, Allain-Veyrac G, Joliet-Evin P, Grall-Bronnec M. Aripiprazole. A 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 [citad 26 juny 2017]. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.05.324>

Deu principis per evitar els efectes adversos en el fetus exposat a medicaments durant l'embaràs ■

L'ús de fàrmacs durant la gestació pot comportar riscos per al fetus. Algunes dones prenen fàrmacs quan encara no saben que estan embarassades; d'altres, tot i que saben que ho estan, en desconeixen els riscos i els subestimen. Finalment, altres reben un tractament farmacològic que caldrà reavaluar des que es planifica la gestació o des de l'inici. En aquest número recordem alguns principis per a l'ús prudent de trac-

taments farmacològics durant l'embaràs, a fi d'evitar-ne els efectes perjudicials per al fetus.¹

1. Cal advertir a una dona gestant (o amb desig gestacional) que la **presa de medicaments durant la gestació pot exposar el fetus a efectes perjudicials**, sovint poc coneguts, i de vegades molt greus i irreversibles. Per tant, cal recomanar molta prudència.
2. Atès que alguns medicaments són teratògens o tòxics per al fetus, **s'han de conèixer quins ho són, advertir les dones abans de proposar-los, i de vegades aconsellar una contracepció eficaç**, a fi d'evitar els danys. En cas d'un tractament a llarg termini amb un fàrmac teratògen conegut, és preferible avaluar les alternatives terapèutiques abans de l'inici de la gestació, a fi d'evitar una exposició de diverses setmanes durant l'embriogènesi. Per a alguns d'aquests fàrmacs, com els retinoides o els AINE,

cal suspendre'n l'ús des que es planifica la gestació. En cas d'alguns antiepilèptics, el liti o els anti-neoplàstics, cal avaluar-ne acuradament els efectes beneficiosos i les alternatives disponibles, a fi de mantenir un tractament adequat de la gestant.

3. Per a molts medicaments hi ha molta incertesa. Els riscos de la majoria de fàrmacs per al fetus són en gran part desconeguts i les dades es generen molt lentament. Així, els trastorns cognitius dels fetus exposats a l'àcid valproic durant la gestació o el risc de malformacions cardíques dels ISRS no s'han detectat fins després de molts anys d'ús. **Cal prioritzar els medicaments d'eficàcia demostrada, la qual pugui justificar els possibles riscos.** Aquesta prescripció raonada és una regla general de bona pràctica d'ús de medicaments, però durant la gestació l'assumpció de riscos per al fetus fa que la dificultat sigui encara més gran.
4. Cal evitar els tractaments d'eficàcia incerta, fins i tot encara que les dades disponibles no indiquin cap risc particular per al fetus. Per això, **cal conèixer l'evolució natural del trastorn que presenta la gestant**, les altres opcions de tractament i el grau de les proves sobre l'eficàcia del fàrmac considerat, més enllà de placebo.
5. **Per avaluar la relació benefici-risc d'un tractament farmacològic durant la gestació s'han de tenir en compte tots els riscos per a la mare i el fetus.** En alguns casos, com ara una epilèpsia o un asma greu, el tractament és important per a un millor progrés de la gestació, perquè l'efecte sigui beneficiós per a la mare i el fetus. En algunes situacions, el medicament es pren sobretot per al benefici del fetus, com ara el tractament d'una amenaça de part prematur o d'una toxoplasmosi de la mare.
6. **Cal extremer la precaució durant el primer trimestre de l'embaràs**, perquè és l'organogènesi durant el qual un fàrmac pot produir malformacions greus. Els riscos dels medicaments en aquesta etapa són molt poc coneguts i difícilment es poden deduir del perfil d'efectes coneguts fora de l'embaràs. No obstant això, de vegades un fàrmac està justificat per la gravetat del trastorn de la mare (o el fetus), per l'eficàcia del medicament sobre el trastorn, i per la quantitat de proves disponibles que descarten la hipòtesi d'un efecte perjudicial greu. **És recomanable triar un fàrmac de referència, amb una semivida curta, la dosi mínima eficaç i durant el mínim temps possible.**
7. **Al final de la gestació, cal tenir en compte el perfil d'efectes coneguts.** Durant el segon i el tercer trimestre de la gestació, i prop del naixement, els riscos per al nadó i el part estan sovint relacionats amb l'efecte farmacològic i són previsibles (per exemple, la síndrome d'abstinència neonatal amb ISRS o benzodiazepines). El coneixement d'aquests efectes previsibles orienta de vegades l'elecció d'un tractament al final de l'embaràs.

8. **El desconeixement dels efectes a llarg termini sobre el desenvolupament del fetus insta a la prudència.** Hi ha pocs estudis a llarg termini sobre el desenvolupament, sobretot neuropsiquiàtric, dels fetus exposats a medicaments durant la gestació (per exemple, a un antidepressiu o un antipsicòtic) o sobre el risc de càncer amb altres substàncies. Això fa que calgui avaluar-ne acuradament els efectes beneficiosos esperats per a la mare, abans de decidir exposar el fetus a un fàrmac amb efectes neuropsiquiàtrics, com ara els psicofàrmacs.

9. **Cal informar les gestants sobre els perills dels medicaments d'ús comú, així com de l'automedicació i de l'ús d'herbes medicinals, durant la gestació.** Per exemple, les gestants haurien de saber reconèixer un medicament que conté un AINE, sigui quina en sigui la via d'administració, o informar-se'n en cas de dubte, per evitar exposar-s'hi durant la gestació.

10. En alguns casos, un medicament està justificat malgrat els efectes adversos previsibles sobre el fetus exposat. Aquesta previsibilitat permet informar-ne els pares i els cuidadors, a fi d'**organitzar la vigilància i el suport als efectes adversos previsibles** per a una atenció específica en el naixement i el seguiment de l'infant. Així, per exemple, l'ús d'un opiaci pot estar justificat per alleujar un dolor intens de la mare, però cal informar-ne els cuidadors que atenen el nadó perquè en facin una vigilància.

Finalment, davant d'una exposició a un medicament per desconeixement de la gestació o del risc, cal seguir alguns principis bàsics. En primer lloc, cal considerar les **conseqüències d'interrompre el tractament**. Tot i que la majoria de medicaments es poden retirar sense risc, en alguns casos, la retirada brusca pot exposar la mare a efectes adversos, que posen també en perill el fetus, com en el cas dels antiepilèptics o dels antiasmàtics, entre d'altres. En segon lloc, cal **precisar les dates de la presa del medicament**, a fi d'avaluar els riscos per a l'embriogènesi. Per a alguns medicaments de llarga semivida d'eliminació, l'exposició supera amb escreix el període de presa del medicament, com en el cas d'alguns retinoides (emprats sobretot en l'acne) o la ribavirina. En tercer lloc, **cal informar-se dels riscos coneguts durant la gestació i del grau d'incertesa**, i informar els cuidadors i els pares sobre els riscos per al fetus. En darrer lloc, cal tenir present que molts pocs medicaments justifiquen buscar malformacions específiques en l'ecografia morfològica, i molts menys una interrupció de la gestació. En algunes situacions infreqüents, la tasca dels professionals de la salut consisteix a aportar els elements de reflexió necessaris per a una decisió compartida amb els pares.

Bibliografia

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

Comunicacions de riscos associats a l'ús de medicaments notificades per l'AEMPS ■

[Versions completes](#) d'aquestes comunicacions

■ Factor VIII de la coagulació i formació d'anticossos inhibidors

El passat mes de maig l'AEMPS va informar sobre el risc de formació d'anticossos inhibidors contra el factor VIII de la coagulació, segons si és recombinant o derivat del plasma.

La formació d'anticossos inhibidors contra el factor VIII (generalment Ig G dirigides contra l'activitat procoagulant del factor VIII), és una complicació coneguda del tractament de l'hemofília A i es tradueix en menys control dels episodis de sagnat.

El Comitè Europeu per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (PRAC) ha revisat el risc de desenvolupar anticossos inhibidors després de l'administració de medicaments amb factor VIII en pacients amb hemofília A no tractats prèviament amb aquests productes. La revisió es va iniciar després que els resultats de l'estudi SIPPET₁ mostressin que els inhibidors es desenvolupen més sovint amb el factor VIII recombinant que amb el factor VIII derivat del plasma. Atesa l'heterogeneïtat dels estudis, les dades no permeten establir diferències de risc entre els dos tipus de factor VIII. El risc individual per a cada medicament es continuarà avaluant a partir dels resultats d'estudis en marxa.

El PRAC recomana incloure aquest efecte advers a les fitxes tècniques, com a reacció adversa molt freqüent entre els pacients que no han rebut tractament previ amb aquest tipus de productes, i d'aparició poc freqüent en pacients tractats prèviament.

Més informació

[Alerta de seguretat, referència 2017040](#)

■ ▼Uptravi® (selexipag): ús contraindicat amb inhibidors potents del citocrom P450 2C8

El selexipag està indicat per al tractament a llarg termini de la hipertensió arterial pulmonar en pacients adults en classe funcional II-III de l'OMS, en tractament combinat en pacients controlats de manera insuficient amb un antagonista del receptor de l'endotelina i/o un inhibidor de la fosfodiesterasa 5. També està indicat en monoteràpia en pacients que no són candidats a aquests tractaments. El selexipag i el seu metabòlit actiu, 37 vegades més potent, són agonistes del receptor de la prostaciclina i tenen efecte vasodilatador, antiproliferatiu i antifibròtic. Les reaccions adverses més freqüents són cefalea, diarrea, nàusees i vòmits, dolor mandibular, miàlgia, artràlgia i rubefacció.

Els resultats d'un estudi de farmacocinètica en homes sans han mostrat que, en presència de gemfibrozil —inhibidor potent del CYP2C8—, l'exposició al selexipag augmenta unes 2 vegades i unes 11 vegades el metabòlit actiu, i s'incrementa el risc de reaccions adverses.

En cas d'ús simultani de selexipag amb inductors del CYP2C8, com rifampicina, carbamazepina, fenitoïna, efavirenz, hipèric, pot ser necessari ajustar la dosi de selexipag.

Tot i que no s'ha estudiat l'efecte dels inhibidors moderats del CYP2C8 (com clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) sobre l'exposició al selexipag i el metabòlit actiu, s'ha de considerar ajustar la dosi de selexipag quan s'administren junts o se suspèn l'administració de l'inhibidor.

Arran d'aquestes dades, es contraindica l'ús simultani de selexipag amb inhibidors potents del citocrom CYP2C8 (gemfibrozil), i cal ajustar la dosi de selexipag quan s'administra juntament amb un inhibidor moderat del CYP2C8 (clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) o se suspèn l'administració d'aquest últim. Al web de l'AEMPS es poden consultar [materials informatius de seguretat](#) per a professionals i pacients, relacionats amb l'ajust de dosi.

Més informació

[Alerta de seguretat, referència 2017050](#)

© 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 Jambrina, 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

ISSN 2462-5442 - 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

<http://medicaments.gencat.cat>