

1. Seguridad de los antidepresivos

Introducción

En España están disponibles cinco fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), el citalopram, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina, incluidos entre los fármacos de prescripción más consumidos dentro del Sistema Nacional de Salud¹. Esta prevalencia de uso coincide con los datos epidemiológicos sobre su indicación más frecuente ya que según la encuesta Nacional de Salud, el 6,5% de la población mayor de 16 años refiere que su médico le ha dicho que sufre depresión, superando el 14% de las encuestadas en el caso de las mujeres de más de 65 años de edad. Un uso tan prevalente de este grupo farmacológico implica que las reacciones adversas medicamentosas (RAM) de baja frecuencia, si son clínicamente relevantes, pueden tener un importante impacto en la salud de la población.

Entre los últimos antidepresivos autorizados en nuestro país se encuentran la venlafaxina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, la reboxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, y la nefazodona, bloqueante de los receptores postsinápticos de serotonina e inhibidor de su recaptación presináptica. Esta última ha sido retirada recientemente del mercado Europeo y Canadiense debido a su

asociación a casos de fallo hepático, algunos de los cuales requirieron trasplante o produjeron la muerte del paciente, situación que no parece haberse podido prevenir con las recomendaciones incorporadas a la ficha técnica del producto en 1999.

Todos estos fármacos tienen distintas características cinéticas, dinámicas y distintas indicaciones aprobadas, ver Tabla 1, que podrían estar influyendo en una diferente forma de utilización. Su perfil de seguridad se ha comparado generalmente frente a antidepresivos tricíclicos y no hay casi estudios publicados que los comparen entre sí, aunque con la información disponible en la actualidad se reconoce que algunas de sus reacciones adversas son comunes a los ISRS y por lo tanto de grupo³.

El presente artículo revisa algunas de estas reacciones del grupo mediante el análisis de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas con los ISRS y con los antidepresivos más recientemente comercializados recogidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Material y métodos

El Programa permanente de farmacovigilancia en España se basa en la notificación por parte de los profesionales sanitarios de las sospechas de reacciones

Índice

1. Seguridad de los antidepresivos.
2. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 2.1. Falta de respuesta virológica prematura en pacientes con infección por VIH tratados con Tenofovir en combinación con Lamivudina y Abacavir.
 - 2.2. Falta de respuesta virológica en pacientes con infección por VIH tratados con la combinación de Tenofovir, Didanosina y Lamivudina.

Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Pº Recoletos 14, 2.ª Planta 28001 Madrid
Tfno. 91 426 92 31/17 • Fax 91 426 92 18
Correo Electrónico cfv.cm@salud.madrid.org

Este boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Tabla 1. Indicaciones aprobadas, recogidas en las fichas técnicas de la especialidad que contiene el fármaco innovador (consulta realizada en noviembre de 2003 en la página web de la Agencia Española del Medicamento)

Indicación aprobada	Fármaco
Depresión	
Sin especificar	P, R, S, V
Tratamiento de episodio de depresión mayor	C, Fx, Fv
Tratamiento preventivo de recidivas/recurrencias	C, Fx, P, S, V
Trastorno obsesivo-compulsivo	C, Fx, Fv, P, S ⁵
Angustia	C, P, S
Bulimia Nerviosa	Fx
Fobia Social	P, V
Estrés postraumático	S

⁵ Adultos y niños de 6 a 17 años. C: citalopram. Fx: fluoxetina. Fv: fluvoxamina. N: nefazodona. P: paroxetina. R: reboxetina. S: sertralina. V: venlafaxina.

adversas que observan, esta información es evaluada en los Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) e incorporada a la base nacional FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). Los términos de reacciones adversas se codifican siguiendo el diccionario de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud. En cada notificación puede haber más de un fármaco sospechoso de haber producido la reacción, o de producirla mediante una interacción, y fármacos que aunque han sido administrados previamente a la aparición de la reacción no se consideran sospechosos. Los técnicos de los Centros le asignan un nivel de gravedad, considerando graves los casos que han puesto en peligro la vida del paciente, han producido muerte, incapacidad permanente, provocado ingreso hospitalario o su prolongación, las malformaciones congénitas y los casos que no cumpliendo los criterios anteriores se consideran clínicamente relevantes.

Se han analizado las notificaciones espontáneas (comunicadas directamente mediante tarjeta amarilla, a través de los titulares de la autorización

Tabla 2. Procedencia, gravedad y características de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas en FEDRA con los antidepresivos analizados frente al resto de notificaciones espontáneas cargadas en el período comprendido entre el 1 de enero de 1989 y el 11 de noviembre de 2003

Fármaco	Primera RAM	Notificaciones N	TA %	IH %	Especialista %	Gravedad [#] %	Sexo %mujeres
Citalopram	1996	192	90	18	31	7	76
Fluoxetina	1989	890	86	17	33	6	75
Fluvoxamina	1988	162	97	10	23	4	80
Nefazodona	1997	34	94	21	44	6	82
Paroxetina	1992	638	87	14	29	4	75
Reboxetina	1998	37	92	22	35	0	54
Sertralina	1993	317	84	17	29	6	80
Venlafaxina	1995	239	83	2	33	10	76
Grupo	1988	2.494	87 ^s	16 ^s	31 ^s	6 ^s	75 ^s
Resto FEDRA		79.706	91	26	24	8	59

TA: Tarjeta amarilla. IH: notificada desde un hospital. Especialista: notificada por un médico especialista. #Gravedad: Ha resultado en muerte o ha puesto en peligro la vida del paciente. ^s Test de Chi cuadrado con un grado de libertad frente a Resto de FEDRA, $p < 0,05$.

de comercialización o recogidas de casos publicados y no comunicados previamente) en las que estuviera como sospechoso alguno de los siguientes principios activos: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina, reboxetina, sertralina o venlafaxina. Para cada reacción adversa analizada se ha comparado la odds ratio de notificación y su intervalo de confianza al 95%⁴, de cada uno de los fármacos frente al resto de antidepresivos analizados, al conjunto de los cuales se ha denominado GRUPO y del GRUPO frente al resto de notificaciones espontáneas contenidas en la base en el período de tiempo equivalente, fecha de carga en FEDRA entre el 1 de enero de 1989 y el 11 de noviembre de 2003. Para las reacciones adversas de sexo se ha restringido el análisis a las notificaciones de mujeres o de varones.

Resultados

Se han cargado en FEDRA 2.494 notificaciones en las que un fármaco del grupo es sospechoso, en 14 de las cuales figura más de uno de ellos como sospechoso. Suponen el 3% de las notificaciones espontáneas cargadas en FEDRA en el mismo período. El 87% son notificaciones directas de los profesionales a los Centros mediante la tarjeta amarilla, el 84% se han comunicado desde el medio extrahospitalario, el 31% por médicos especialistas, el 6% pusieron en peligro la vida del paciente o causaron su fallecimiento y el 75% se han comunicado en mujeres. Respecto al resto de notificaciones cargadas en FEDRA, hay menos notificaciones directas de los profesionales sanitarios a los Centros de Farmacovigilancia,

menos notificaciones desde el medio intrahospitalario, más notificaciones procedentes de médicos especialistas, menos notificaciones mortales o que hayan puesto en peligro la vida del paciente y más casos comunicados en mujeres, tal y como se describe en la Tabla 2.

Hiponatremia y SIADH

Se han comunicado 15 casos de síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) y 30 más de hiponatremia en los que no consta si era debida a SIADH. 39 (87%) graves, 34 requirieron ingreso o lo prolongaron, ninguno con desenlace mortal relacionado con el fármaco o la RAM. Se han comunicado en 34 (76%) mujeres, media de edad de 69,8 años, DE 15,53 (rango 25-95), el 75% con más de 74 años de edad, el IC_{95%} de la diferencia de las medias de edad con respecto al resto de notificaciones de este grupo de fármacos es 13,7 a 24 años mayores los pacientes con

SIADH o hiponatremia. En 20 notificaciones se puede calcular el período de latencia, que osciló entre menos de 24 horas a 656 días después de iniciado el tratamiento con el antidepresivo, el 68% se diagnostican en las dos primeras semanas. Veinte de los 45 casos notificados estaban tratados también con un diurético, en 31 casos la reacción se diagnosticó entre los meses de abril y septiembre.

En la tabla 3 aparece el número de casos de SIADH o hiponatremia comunicados con cada antidepresivo y el porcentaje respecto a las notificaciones totales de cada uno de ellos, este porcentaje es mayor con citalopram, un 4,17% de sus notificaciones, OR 2,66 (IC_{95%} 1,22 a 5,80). En el período analizado la probabilidad de notificación de SIADH o hiponatremia con los antidepresivos estudiados es mayor que con el resto de fármacos de la base OR 6,96 (IC_{95%} 5,03 a 18,50).

Tabla 3. Notificaciones espontáneas de Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH (SIADH) o de Hiponatremia

Fármaco	Hiponatremia o SIADH n %	Probabilidad de notificación OR (IC _{95%})	FT
Citalopram	8 (4,17)	2,66 (1,22-5,80)	NO
Fluoxetina	11 (1,24)	0,58 (0,29-1,14)	SI
Fluvoxamina	1 (0,62)	0,32 (0,04-2,36)	SI
Paroxetina	16 (2,51)	1,62 (0,87-3,00)	SI
Sertralina	8 (2,52)	1,50 (0,69-3,25)	SI
Venlafaxina	1 (0,42)	0,21 (0,03-1,54)	SI
Grupo	45 (1,80)	6,96 (5,03- 18,50)	
Resto FEDRA	112 (0,14)	1	

FT: Ficha técnica del innovador.

Tabla 4. Notificaciones espontáneas de alteraciones sexuales masculinas

RAM	Fármaco	RAM N (%)	Fármaco Varones N	Probabilidad de notificación OR (IC _{95%})	FT
<i>Eyacuación, Trastorno</i>	Citalopram	2 (4,35)	46	0,74 (0,17-3,18)	NO
	Fluoxetina	7 (3,26)	215	0,44 (0,19-1,03)	SI
	Fluvoxamina	1 (3,13)	32	0,52 (0,07-3,93)	SI
	Paroxetina	16 (10,00)	160	2,59 (1,28-5,21)	NE
	Reboxetina	3 (17,65)	17	3,79 (1,04-13,90)	SI
	Sertralina	1 (1,56)	64	0,24 (0,03-1,79)	SI
	Venlafaxina	4 (7,02)	57	1,28 (0,44-3,78)	SI
	Grupo	34 (5,70)	597	36,96 (23,80-57,41)	
	Resto FEDRA	52 (0,17)	31.080	1	
<i>Impotencia</i>	Citalopram	3 (6,52)	46	1,17 (0,34-3,98)	NO
	Fluoxetina	8 (3,72)	215	0,53 (0,24-1,19)	NO
	Fluvoxamina	1 (3,13)	32	0,52 (0,07- 3,93)	NO
	Paroxetina	18 (11,25)	160	3,34 (1,66- 6,72)	NE
	Sertralina	1 (1,56)	64	0,24 (0,03-1,79)	NE
	Venlafaxina	3 (5,26)	57	0,91 (0,27- 3,08)	SI
		Grupo	34 (5,70)	597	3,25 (2,28- 4,64)
	Resto FEDRA	616 (1,87)	31.080	1	

FT: Ficha técnica del innovador. NE: No especificado el tipo de trastorno sexual.

Alteraciones sexuales masculinas

De las 597 notificaciones con estos antidepresivos en varones, se comunica alteración de la eyacuación (eyacuación precoz, insuficiente o trastorno de la eyacuación) en 34 e impotencia en 34. La reboxetina y la paroxetina presentan mayor probabilidad de notificación de trastornos de la eyacuación que el resto del grupo y el grupo en su conjunto presenta una mayor probabilidad de notificación de esta RAM que

el resto de fármacos de la base. La notificación de impotencia es más probable con paroxetina que con el resto de antidepresivos analizados OR 3,34 (IC_{95%} 1,66 a 6,72), y la del grupo mayor que la del resto de fármacos de la base (Tabla 4).

Alteraciones del aparato reproductivo de la mujer

De las 1.881 notificaciones en mujeres con estos antidepresivos, en 10 se comunica

anorgasmia femenina, frente a 3 casos de anorgasmia femenina comunicados en el mismo periodo con el resto de fármacos en FEDRA. La paroxetina es la que presenta una mayor probabilidad de notificación de anorgasmia OR 4,59 (IC_{95%} 1,29 a 16,33), no se ha comunicado ningún caso con venlafaxina que es el antidepresivo que tiene descrita esta RAM en su ficha técnica. Las alteraciones de la mama (congestión, aumento de tamaño o dolor) se han

Tabla 5. Notificaciones espontáneas de alteraciones del aparato reproductor femenino

RAM	Fármaco	RAM N (%)	Fármaco Mujeres N	Probabilidad de notificación OR (IC _{95%})	FT
<i>Anorgasmia femenina</i>	Fluoxetina	3 (0,46)	658	0,80 (0,21-3,09)	NO
	Paroxetina	6 (1,28)	467	4,59 (1,29- 16,33)	NE
	Sertralina	1 (0,40)	253	0,71 (0,09- 5,66)	NO
	Grupo	10 (0,53)	1.881	83,45 (22,95-303,47)	
	Resto FEDRA	3 (0,01)	46.842	1	
<i>Mama, alteración</i>	Citalopram	5 (3,42)	146	4,70 (1,65- 13,36)	NO
	Fluoxetina	6 (0,91)	658	0,93 (0,35- 2,49)	NO
	Paroxetina	4 (0,86)	467	0,86 (0,28- 2,64)	NO
	Sertralina	2 (0,79)	253	0,80 (0,18- 3,51)	NO
	Venlafaxina	1 (0,55)	181	0,55 (0,07- 4,16)	NO
	GRUPO	18 (0,96)	1.881	4,22 (2,56- 6,97)	
	Resto FEDRA	107 (0,27)	46.842	1	
<i>Secreción, láctea no puerperal</i>	Citalopram	3 (2,05)	146	0,85 (0,26- 2,76)	NO
	Fluoxetina	11 (1,67)	658	0,59 (0,30- 1,18)	SI
	Fluvoxamina	2 (1,56)	128	0,63 (0,15- 2,64)	SI
	Paroxetina	19 (4,07)	467	2,26 (1,24- 4,13)	SI
	Sertralina	7 (2,77)	253	1,19 (0,53- 2,70)	SI
	Venlafaxina	3 (1,66)	181	0,67 (0,20-2,17)	NO
	GRUPO	45 (2,39)	1.880	4,86 (3,52- 6,71)	
	Resto FEDRA	235 (2,39)	46.842	1	

FT: Ficha técnica del innovador. NE: No especificado el tipo de trastorno sexual.

comunicado en 18 ocasiones, con una frecuencia superior a la que se comunican en mujeres con el resto de fármacos en el mismo periodo, OR 4,22 (IC_{95%} 2,56-6,97), el citalopram es el que presenta una mayor probabilidad de notificación de alteraciones de la mama. La secreción láctea no puerperal se comunica más con estos antidepresivos que con el resto de fármacos de la base, OR de 4,86 (IC_{95%} 3,52 a 6,71), siendo la paroxetina el que mayor probabilidad de notificación de esta reacción presenta (Tabla 5).

Alteraciones cardiovasculares

Se han analizado las notificaciones de bloqueo A-V, hipertensión (hipertensión o empeoramiento de la hipertensión

preexistente), hipotensión (hipotensión o hipotensión postural), QT alargado o torsade de pointes y taquicardia (taquicardia, taquicardia supraventricular o palpitaciones). Se han recibido 139 notificaciones con alguna de estas manifestaciones cardiovasculares, 24 (17,3%) graves, 17 requirieron ingreso hospitalario o lo prolongaron, en ninguna el desenlace fue mortal. Se han producido en 113 (81,3%) mujeres, en pacientes con edad media de 52,7 años, DE 16,18 (Rango 13-88). La venlafaxina presenta una mayor probabilidad de comunicación de taquicardia e hipertensión, sin embargo, no se ha recibido ninguna notificación de QT alargado o torsade de pointes con venlafaxina, cuadro que sí está descrito en su ficha técnica. La Reboxetina también presenta mayor

probabilidad de notificación de hipertensión arterial y de hipotensión (Tabla 6).

Síndrome de retirada

Se han comunicado 21 casos de síndrome de retirada en 14 (66,67%) mujeres, la edad media es de 46,1 años, DE 17,23. Se comunican más síndromes de retirada con estos antidepresivos que con el resto de fármacos de la base y la probabilidad de notificación es mayor con paroxetina y venlafaxina que con los otros antidepresivos analizados (Tabla 7).

Hepatopatía

Se han comunicado 109 casos de alteraciones hepáticas, en 76 mujeres (69,7%). En 32 la RAM fue causa de ingreso hospitalario o lo prolongó, en 9 el resultado fue la muerte del paciente, en 77 (70,6%) la información de la notificación permite descartar otras causas alternativas no farmacológicas. Se han realizado dos tipos de análisis para los trastornos hepáticos. Se han evaluado las 60 notificaciones en las que se ha codificado hepatitis, hepatitis colestásica, lesión hepatocelular, necrosis hepática o insuficiencia hepática, denominadas hepatitis en la Tabla 8. La otra forma de análisis consiste en evaluar las notificaciones en las que se comunica algún tipo de alteración hepática grave, con estas características se han comunicado 35 casos. En ninguno de los dos tipos de análisis este grupo de antidepresivos presenta una mayor probabilidad de notificación que el resto de fármacos de la base aunque en ambos la sertralina presenta una mayor probabilidad de notificación que los otros antidepresivos (Tabla 8).

Convulsiones

Con estos antidepresivos se han comunicado 54 casos de convulsiones (convulsión, convulsión tipo gran mal, convulsiones focales, convulsiones empeoramiento o ausencias), se comunican más frecuentemente que con el resto de fármacos de la base y la sertralina es el antidepresivo del grupo con mayor probabilidad de notificación (Tabla 9).

Discusión

Hiponatremia

La hiponatremia es un acontecimiento prevalente en ancianos, muy frecuentemente

Tabla 6. Notificaciones espontáneas de alteraciones cardiovasculares

RAM	Fármaco	RAM N (%)	Probabilidad de notificación OR (IC _{95%})	FT
Bloqueo A-V,	Fluoxetina	2 (0,22)	0,90 (0,16-4,93)	NO
	Paroxetina	3 (0,47)	2,92 (0,59-14,50)	NO
	Sertralina	1 (0,32)	1,37 (0,16-11,81)	NO
	Grupo	6 (0,24)	1,27(0,56-2,88)	
	Resto FEDRA	151 (0,19)	1	
Hipertensión	Fluoxetina	7 (0,79)	0,43 (0,19-0,99)	NO
	Fluvoxamina	1 (0,62)	0,41 (0,06-2,99)	NO
	Paroxetina	8 (1,25)	0,83 (0,38-1,83)	SI
	Reboxetina	3 (8,11)	6,48 (1,90-22,16)	NO
	Sertralina	3 (0,95)	0,62 (0,19-2,04)	NO
	Venlafaxina	14 (5,86)	6,32 (3,19-12,52)	SI
	Grupo	36 (1,44)	1,68 (1,20-2,35)	
	Resto FEDRA	726 (0,91)	1	
Hipotensión	Citalopram	2 (1,04)	0,96 (0,23-4,08)	SI
	Fluoxetina	6 (0,67)	0,51 (0,21-1,27)	SI
	Fluvoxamina	1 (0,62)	0,55 (0,07-4,09)	SI
	Nefazodona	3 (8,82)	9,82 (2,81-34,33)	
	Paroxetina	8 (1,25)	1,23 (0,53-2,82)	SI
	Reboxetina	2 (5,41)	5,56 (1,27-24,38)	SI
	Sertralina	2 (0,63)	0,55 (0,13-2,32)	NO
	Venlafaxina	3 (1,26)	1,18 (0,35-3,95)	SI
	Grupo	27 (1,08)	0,76 (0,52-1,11)	
	Resto FEDRA	1135 (1,42)	1	
	QT alargado o Torsade de Pointes	Fluoxetina	2 (0,22)	3,61 (0,33-39,87)
Paroxetina		1(0,16)	1,46 (0,13-16,08)	NO
Grupo		3 (0,12)	3,31 (1,01-10,87)	
Resto FEDRA		32 (0,04)	1	
Taquicardia	Citalopram	6 (3,13)	1,01 (0,43-2,36)	SI
	Fluoxetina	25 (2,81)	0,86 (0,53-1,40)	NO
	Fluvoxamina	6 (3,70)	1,22 (0,52-2,86)	SI
	Nefazodona	2 (5,88)	1,99 (0,47-8,45)	
	Paroxetina	17 (2,66)	0,82 (0,47-1,41)	NO
	Reboxetina	3 (8,11)	2,84 (0,85-9,46)	SI
	Sertralina	4 (1,26)	0,37 (0,13-1,01)	NO
	Venlafaxina	15 (6,28)	2,37 (1,33-4,23)	SI
	Grupo	77 (3,09)	1,71 (1,35-2,15)	
	Resto FEDRA	1538 (1,93)	1	

FT: Ficha técnica del innovador.

asociada a fármacos⁵. Está descrita con antidepresivos tricíclicos y aparece en la ficha técnica de todos los antidepresivos evaluados excepto en la del citalopram. Se estima que la tasa de incidencia en pacientes con más de 64 años de edad, con ISRS es de 4,7 casos por mil pacientes año. Hasta julio de 1998 en el Centro Colaborador del Programa Internacional, que recoge las notificaciones espontáneas recibidas en más de 70 países, incluido España, tenían recogidas 1.518 notificaciones de SIADH o hiponatremia asociadas a ISRS, el 2% de todas las notificaciones con estos fármacos⁶, en FEDRA este porcentaje es similar.

Al igual que lo que aparece descrito en la literatura, se comunica más en pacientes ancianos, más en los meses de más calor y frecuentemente en pacientes que reciben además diuréticos.

Disfunción sexual

Las alteraciones sexuales descritas durante el tratamiento con antidepresivos podrían ser debidas a la depresión subyacente y no haber sido recogidas durante la evaluación inicial del paciente, sin embargo, durante la realización de los ensayos clínicos la incidencia de alteraciones sexuales es superior con muchos de estos antidepresivos que con placebo, tal y como se recoge en sus fichas técnicas e influye de forma importante en el adecuado cumplimiento del tratamiento⁷. En los varones se producen trastornos de la eyaculación, anorgasmia e impotencia y en las mujeres dificultad para alcanzar el orgasmo o anorgasmia. Algunos pacientes desarrollan tolerancia, mientras que en otros persiste durante todo el tratamiento, para la mayoría la alteración mejora a los pocos días de retirar el tratamiento⁸.

La galactorrea, con o sin hiperprolactinemia aparece descrita en la ficha técnica de casi todos los antidepresivos evaluados y en FEDRA se comprueba que se comunica con mayor probabilidad que con el resto de fármacos de la base. Lo que también se detecta es que se comunican con mayor probabilidad alteraciones inespecíficas de la mama, del tipo de dolor, aumento del tamaño o congestión, reacciones no recogidas en las fichas técnicas de estos medicamentos.

Alteraciones cardiovasculares

La única manifestación cardiovascular considerada común al grupo de los ISRS es la

Tabla 7. Notificaciones espontáneas de Síndrome de Retirada

Fármaco	Síndrome de Retirada N (%)	Probabilidad de notificación OR (IC _{95%})	FT
Citalopram	2 (1,04)	1,26 (0,29-5,47)	SI
Fluoxetina	2 (0,22)	0,19 (0,04-0,81)	SI
Paroxetina	10 (1,57)	2,67 (1,13-6,32)	SI
Sertralina	1 (0,32)	0,34 (0,05-2,55)	SI
Venlafaxina	6 (2,51)	3,85 (1,48-10,01)	SI
Grupo	21 (0,84)	10,74 (6,54-17,62)	
Resto FEDRA	84 (0,11)	1	

FT: Ficha técnica del innovador.

Tabla 8. Notificaciones espontáneas de alteraciones hepáticas

RAM	Fármaco	RAM	Probabilidad de notificación OR (IC _{95%})	FT
Hepatitis	Citalopram	3 (1,56)	0,63 (0,19-2,02)	NO
	Fluoxetina	19 (2,13)	0,83 (0,48-1,44)	SI
	Fluvoxamina	1 (0,62)	0,24 (0,03-1,74)	NO
	Nefazodona	2 (5,88)	2,59 (0,61-11,06)	
	Paroxetina	14 (2,19)	0,88 (0,48-1,62)	SI
	Reboxetina	1 (2,70)	1,13 (0,15-8,37)	NO
	Sertralina	16 (5,05)	2,58 (1,44-4,62)	SI
	Venlafaxina	4 (1,67)	0,67 (0,24-1,86)	SI
GRUPO		60 (2,41)	1,14(0,88-1,49)	
	Resto FEDRA	1.680 (2,11)	1	
Alteración Hepática grave	Fluoxetina	11 (1,24)	0,82 (0,40-1,69)	NE
	Fluvoxamina	1 (0,62)	0,42 (0,06-3,09)	NE
	Nefazodona	1 (2,94)	2,16 (0,29-16,27)	
	Paroxetina	8 (1,25)	0,86 (0,39-1,90)	SI
	Sertralina	13 (4,10)	4,19 (2,09-8,40)	SI
	Venlafaxina	1 (0,42)	0,27 (0,04-2,01)	NE
	GRUPO	35 (1,40)	0,78 (0,55-1,09)	
Resto FEDRA	1.433 (1,80)	1		

FT: Ficha técnica del innovador. NE: No especificada la gravedad.

Tabla 9. Notificaciones espontáneas de convulsiones

Fármaco	Convulsiones	Probabilidad de notificación OR (IC _{95%})	FT
Citalopram	1 (0,52)	0,22 (0,03-1,62)	SI
Fluoxetina	19 (2,13)	0,98 (0,56-1,72)	SI
Paroxetina	18 (2,82)	1,47 (0,83-2,60)	SI
Sertralina	13 (4,10)	2,23 (1,18-4,21)	SI
Venlafaxina	3 (1,26)	0,55 (0,17-1,77)	SI
GRUPO	54 (2,17)	2,87 (2,17-3,80)	
Resto FEDRA	610 (0,77)	1	

FT: Ficha técnica del innovador.

hipotensión³. Se han evaluado también la notificación de hipertensión y de alteraciones de la conducción porque aparecen descritas en las fichas técnicas de alguno de los nuevos antidepresivos analizados. La ficha técnica de venlafaxina recoge la necesidad de monitorizar la tensión arterial periódicamente y tener precaución en pacientes cuyas condiciones puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardiaca. Con reboxetina se recomienda especial cuidado cuando se

administra junto a otros medicamentos que producen hipotensión.

Síndrome de retirada

Las reacciones de retirada están descritas con todos los antidepresivos y están recogidas en las fichas técnicas de todos los que han sido evaluados en el presente artículo. Aunque con un número inferior de notificaciones espontáneas que en el Reino Unido³ o en Francia⁹, también en FEDRA se constata una mayor notificación de síndrome

de retirada con paroxetina y venlafaxina, hay casos descritos incluso con fluoxetina, con la que no es necesaria una reducción progresiva de la dosis pero sí es recomendable la monitorización del paciente al retirarla. El cuadro se caracteriza por la aparición de trastornos del equilibrio (mareos, vértigo o ataxia), gastrointestinales (náuseas o vómitos), síntomas gripales (mialgias, escalofríos, astenia), trastornos sensitivos (parestias, calambres) y del sueño (insomnio, sueños vívidos) y revierte de forma inmediata después de la reintroducción del antidepressivo original o su sustitución por un fármaco similar⁹.

Alteraciones hepáticas

La aparición de test de función hepática alterados se considera una reacción de grupo de los ISRS³ y en la ficha técnica de sertralina y de paroxetina está recogida la posibilidad de aparición de hepatitis en ocasiones con alteración de la función hepática. En FEDRA se detecta una mayor probabilidad de notificación de cuadros hepáticos graves con sertralina que con el resto de los antidepressivos analizados.

Convulsiones

Todos los antidepressivos deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de epilepsia o de crisis convulsivas y deben ser retirados cuando se produce una crisis convulsiva o un incremento en su frecuencia. Según sus fichas técnicas, la frecuencia estimada para paroxetina, fluvoxamina y venlafaxina es inferior a 0,1%, para sertralina de 0,08% a 0,2%. Las asociaciones fármaco-reacción adversa

que contiene FEDRA pueden ser realmente causales, pero también pueden ser indirectas (debidas a otros fármacos administrados, a la enfermedad de base o enfermedades concomitantes) o simplemente debidas al azar. La odds ratio de notificación es una estimación de la desproporción con la que aparece una asociación fármaco-reacción en la base y no una medida de la fuerza de la asociación, evaluación que sólo se puede realizar mediante estudios farmacoepidemiológicos.

Que se comunique proporcionalmente más casos de hiponatremia o SIADH con citalopram podría por ejemplo deberse a que es una reacción no descrita en su ficha técnica y por lo tanto producirse un sesgo de notificación de algo desconocido y por el contrario, la mayor proporción de notificación de síndromes de retirada con paroxetina podría estar explicada parcialmente por la alerta difundida sobre este síndrome en especial con este ISRS, o no, y en ambos casos estar reflejando un mayor riesgo de estas RAM con estos antidepressivos. En este contexto es en el que se deben interpretar los datos procedentes de la notificación de sospechas de reacciones adversas, cuyo objetivo final es la detección de señales (información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando dicha relación es desconocida o no está bien documentada¹⁰).

Existen más reacciones adversas consideradas comunes a los antidepressivos analizados y por lo tanto de grupo, como el síndrome serotoninérgico, la retención urinaria, los trastornos del movimiento...etc que no han sido analizadas en el presente

artículo. De igual forma cada uno de estos fármacos se asocia a otras reacciones adversas e interacciones conocidas, todas ellas pueden consultarse en las fichas técnicas de cada especialidad farmacéutica en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios¹¹.

Bibliografía

1. Anon. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2001. Información Terapéutica del SNS 2002; 26(3):78-83.
2. Encuesta Nacional de Salud 2001. En <http://ww1.msc.es/salud/epidemiologia/ies/encuesta2001>.
3. Anon. In Focus: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). Current Problems in Pharmacovigilance 2000; 26:11-12.
4. Puijtenbroek EP et al. A comparison of measures of diproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. Pharmacoeconomics and Drug Safety 2002; 11:3-10.
5. Schwab M et al. Drug-induced hyponatraemia in elderly patients. Br J Clin Pharmacol 1998; 84:105-107.
6. Wilkinson TJ. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. Br J Clin Pharmacol 1999; 47:211-217.
7. Meijer WEE et al. Is sexual dysfunction a reason for discontinuation in users of selective serotonin reuptake inhibitors? J Clin Psychopharmacol 2002; 22:96-98.
8. Rosen RC et al. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:67-85.
9. Trenque T et al. Reports of withdrawal syndrome with the use of SSRIs: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance database. Pharmacoeconomics and Drug Safety 2002; 11:281-283.
10. Edwards IR et al. Adverse drug reactions: definition, diagnosis and management. Lancet 2000; 356:1255-1259.
11. <http://sinaem.aged.es:83/presentacion/principal.asp>

2. Noticias sobre seguridad de medicamentos

Falta de respuesta virológica prematura en pacientes con infección por VIH tratados con Tenofovir en combinación con Lamivudina y Abacavir (31/07/03)

Lamivudina (Epiriv®), Abacavir (Ziagen®) y Tenofovir (Viread®) son tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, autorizados en la Unión Europea desde 1996, 1999 y 2002 respectivamente, indicados en la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales. El Comité de Especialidades Farmacéuticas

(CPMP) -órgano científico de asesoramiento de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)- ha sido informado sobre los resultados preliminares de un ensayo clínico desarrollado por GlaxoSmithKline, denominado ESS30009, en el que se ha observado falta de respuesta prematura en pacientes tratados con estos tres fármacos.

El ensayo ESS30009 es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la seguridad y eficacia de Tenofovir (TDF) 300 mg/día frente a Efavirenz (EFV) 600

mg/día cuando se combinan con una asociación a dosis fijas de 600/300 mg de Abacavir (ABC)/Lamivudina (3TC) (no comercializada), administrados en dosis única diaria a pacientes con infección por el VIH-1 sin tratamiento previo. En este estudio se han observado casos de falta de eficacia virológica prematura en pacientes que recibían la asociación Tenofovir+Lamivudina+Abacavir (TDF+3TC+ABC). Se ha realizado un análisis intermedio de los resultados, en el cual se ha definido la falta de respuesta virológica según

Los resultados observados en este estudio respecto a estos criterios, han sido los siguientes.

	N (%) de pacientes que cumplen con la definición de falta de respuesta virológica	
	TDF+3TC+ABC	EFV+3TC+ABC
Pacientes con, al menos, 8 semanas de tratamiento	50/102 (49%)	5/92 (5%)
Pacientes con, al menos, 12 semanas de tratamiento	30/63 (48%)	3/62 (5%)

los siguientes criterios en relación con la carga viral:

- Cuando a las 8 semanas de tratamiento no se obtiene una reducción de 2 log₁₀ en los valores basales, o bien
- Cuando existe un incremento de 1 log₁₀ sobre los valores más elevados en análisis posteriores a estos.

Resultados similares se han observado en otro estudio, comunicado por Farthing y cols. en 20 pacientes que recibieron TDF+3TC+ABC (2nd annual meeting of the International Society of AIDS. París, julio 2003).

Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta en los pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento con TDF+3TC+ABC.

Como consecuencia de esta nueva información, se han adoptado las siguientes medidas:

- Se ha interrumpido el brazo del ensayo clínico correspondiente al tratamiento con TDF+3TC+ABC en el estudio ESS30009.
- El CPMP ha solicitado a los laboratorios titulares de autorización de estos tres antivirales que investiguen la naturaleza de estos resultados mediante nuevos estudios.
- Se ha solicitado un informe final de este análisis intermedio del estudio ESS30009 y de otros estudios relevantes que se estén realizando.

De acuerdo con las conclusiones del CPMP, la Agencia Española del Medicamento considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

- **Nuevos tratamientos (pacientes con o sin tratamiento previo):** La combinación de Abacavir + Lamivudina + Tenofovir no se debe utilizar como triple terapia, especialmente como dosificación única diaria, ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo.
- **Pacientes con un control adecuado bajo la triple terapia con Abacavir+Lamivudina+Tenofovir:** La situación clínica de los pacientes en estas

condiciones terapéuticas debe de ser revisada con frecuencia con un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación: < 50 copias/ml) y considerarse la modificación del régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral.

Falta de respuesta virológica en pacientes con infección por VIH tratados con la combinación de Tenofovir, Didanosina y Lamivudina (22/10/03)

Didanosina (Videx®), Lamivudina (Epivir®) y Tenofovir (Viread®), son tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, indicados en el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estos medicamentos se autorizaron en la Unión Europea en 1992, 1996 y 2002 respectivamente.

Recientemente, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) -órgano científico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA)- ha tenido conocimiento de los resultados de un ensayo clínico comunicado por Jensek *et al*¹, en el que se ha observado una falta de respuesta prematura en pacientes tratados con la combinación de estos tres antirretrovirales. El ensayo clínico comunicado por Jensek *et al* es un estudio piloto de 24 semanas de duración realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la triple terapia con Tenofovir (TDF) 300 mg, Didanosina (DDI) 250 mg y Lamivudina (3TC) 300 mg, administrados en una dosis única diaria a 24 pacientes con infección por el VIH que no habían recibido ningún tratamiento antiretroviral previo. En este estudio se ha observado una frecuencia elevada (91%) de falta de eficacia virológica prematura en pacientes que recibían la asociación Tenofovir+Didanosina+Lamivudina (TDF+DDI+3TC), considerándose falta de respuesta virológica cuando a las 12 semanas de tratamiento no se obtiene una

reducción de 2 log₁₀ de los valores basales del RNA viral en plasma. Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta prematura.

Como consecuencia de esta nueva información el ensayo clínico se ha interrumpido y el CPMP ha solicitado información detallada del estudio antes mencionado y de otros que se encuentren actualmente en desarrollo. Asimismo se ha solicitado al laboratorio titular de la autorización de comercialización que realice una investigación sobre la naturaleza de estos resultados.

De acuerdo con las conclusiones del CPMP, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

- No debe de iniciarse ningún tratamiento con la combinación de Tenofovir + Didanosina + Lamivudina ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo.
- En los pacientes actualmente en tratamiento y con un control adecuado bajo la triple terapia con tenofovir+ didanosina+ lamivudina: la situación clínica de los pacientes en estas condiciones terapéuticas debe de ser revisada con frecuencia con un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación: < 50 copias/ml) y valorar la necesidad de modificar el régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral.

Estas recomendaciones coinciden con las publicadas en la Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios de julio de 2003 en relación con otra triple terapia diferente (Tenofovir + Lamivudina + Abacavir) basadas en los resultados de otros dos ensayos clínicos^{2,3}.

Ambas noticias están disponibles en <http://www1.msc.es/agemed/Princip.htm>.

Bibliografía:

1. Jensek *et al*. Comunicación oral, septiembre de 2003.
2. Farthing C, Khanlou H, Yeh V, *et al*. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), Lamivudina (3TC), y Tenofovir DF (TDF) in treatment naive HIV-infected patients (oral presentation). Presented at the 2 International AIDS Society Meeting, Paris, France, July 13-16, 2003.
3. Gallant JE, Rodríguez A, Weinberg W, *et al*. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis (oral presentation# H-1722a). Presented at the 43n Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, 2003.

Reacciones adversas que deben ser notificadas

- Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.
- Para todos los medicamentos:
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

Comité de Redacción

Dra. Carmen Esteban Calvo
Dra. Carmen Ibáñez Ruiz

Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz)
E. Cruz Martos (Servicio de Evaluación del Gasto Farmacéutico. Dirección General de Farmacia y Producto Sanitarios)
C. Esteban Calvo (Farmacólogo Clínico. Centro de Farmacovigilancia de Madrid)
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos)
I. Galende Domínguez (Jefe de Servicio de Regulación Sanitaria Consejería de Sanidad)
C. Martínez Garrido (Jefe de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal)
A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz)
J. Frías Iniesta (Jefe de Servicio. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital La Paz)

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos



Dirección General de Farmacia
y Productos Sanitarios
CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO
Comunidad de Madrid

