Boletín de Farmacovigilancia

Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

Nº 58 Marzo de 2024

Sumario

Depresión asociada a fármacos

Notas sobre medicamentos
- Edema pulmonar no cardiogénico recurrente por acetazolamida después de una cirugía de cataratas.
- Vortioxetina y riesgo de alucinaciones

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC

XIII Jornadas de Farmacovigilancia

Depresión asociada a fármacos

La depresión es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo y contribuye en gran medida a la carga global de enfermedad (1). A nivel mundial la OMS estima que el 5% de los adultos padecen depresión, siendo la prevalencia e incidencia de los trastornos depresivos mayor en mujeres que en hombres, comenzando en la adolescencia y manteniéndose en la edad adulta (2).

En la CAPV el consumo de antidepresivos (ATC: N06A) en los últimos 10 años ha pasado de 58,56 DHD (dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes/día) en 2014 a 76,00 en 2023, lo que supone un incremento del 40%.

La etiología de la depresión es diversa y pueden intervenir factores psicosociales, genéticos y biológicos. Algunos fármacos pueden alterar los niveles de neurotransmisores, citosinas y hormonas, aumentando el riesgo de presentar depresión (3). Los factores de riesgo para desarrollar trastornos psiquiátricos debido al uso de medicamentos son: las características farmacológicas de los medicamentos, la dosis, la administración parenteral, el margen terapéutico estrecho, pacientes de edad avanzada, pacientes con enfermedad mental previa, la comorbilidad de los pacientes y la polifarmacia. Según datos proporcionados por el Servicio Corporativo de Farmacia de Osakidetza, en diciembre de 2016 había 96.487 pacientes con 10 o más medicamentos crónicos o a demanda registrados en Presbide, en 2023 la cifra ascendía a 139.758 pacientes. Entre los fármacos que pueden producir depresión, se encuentran antihistamínicos, anticolinérgicos, antirretrovirales, β-bloqueantes, corticoesteroides, isotretinoina, α-interferon, opioides, anticonceptivos orales, quinolonas, diuréticos tiazídicos, y estatinas (4).

A pesar de que cada vez se conoce más que ciertos medicamentos de uso habitual se asocian a un mayor riesgo de depresión, hay poca información sobre la relación entre su consumo y la prevalencia de depresión.

Un estudio de prevalencia llevado a cabo en EEUU analizó la relación entre la depresión y el consumo de medicamentos con depresión como reacción adversa (RAM). Los datos se obtuvieron de la base de datos National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) en cinco ciclos bianuales, del 2005-2006 hasta el 2013-2014. Se incluyeron 26.192 adultos y se midió el consumo de medicamentos con depresión como posible RAM (identificados por Micromedex®) y la prevalencia de depresión (medida mediante el cuestionario PHQ-9 score ≥ 10). Además, se consideraron otras variables que previamente habían sido asociadas con la depresión como el sexo, la edad, el nivel de educación, los ingresos económicos, el estado civil, el estado laboral, el número de enfermedades crónicas y la raza.

Los resultados mostraron un aumento en la prevalencia de uso de medicamentos con depresión como posible RAM desde el 35% (IC95%=32.2, 37.9) en el ciclo 2005-2006, hasta el 38.4% (IC95%=36.5, 40.3) en el ciclo 2013-2014. Además, se observó que en el ciclo 2005-2006 un 6.9% (IC95%=6.2, 7.6) de los pacientes consumió 3 o más medicamentos con esta RAM, y en el ciclo 2013-2014 lo hizo un 9.5% (IC95%=8.4, 10.7).

En cuanto a la prevalencia de depresión, esta fue del 15%(IC95%=12.0, 18.6) en los pacientes que consumieron 3 o más medicamentos con depresión como posible RAM frente al 4.7%(IC95%=4.1, 5.2) en aquellos que no consumieron ningún medicamento con ésta posible RAM. Además, la prevalencia de depresión entre los pacientes que consumieron 0 y 3 medicamentos sin depresión como posible RAM, fue similar.

La conclusión que se obtuvo fue que el uso de medicamentos con depresión como posible RAM es habitual, y que el consumo de varios de estos medicamentos se asoció a una mayor probabilidad de presentar depresión (5).

Por otra parte, un estudio observacional realizado en EE. UU analizó la influencia de los medicamentos que presentaban depresión como posible RAM para explicar las diferencias en las tasas de depresión de mujeres y hombres. Para ello se emplearon datos obtenidos de la encuesta Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) 2008-2018. Se analizaron los datos de 224.810 adultos y se evaluó la diferencia de sexo en la depresión (medida con cuestionario PHQ-2). Con el ajuste de las características sociodemográficas, del acceso a la atención médica y de las condiciones de salud, las mujeres presentaron más probabilidades que los hombres para comunicar depresión (OR=1.12, IC95%=1.07, 1.18). Sin

embargo, tras ajustar el uso de medicamentos con depresión o tendencias suicidas como posible RAM, estas diferencias se volvieron no significativas (OR=0.97, IC95%=0.92, 1.02).

El estudio concluyó que las diferencias sexuales en la depresión podrían explicarse en parte por una diferencia entre sexos en el consumo de medicamentos que presentan depresión y tendencias suicidas como posible RAM, ya que el 41% de las mujeres del estudio usaron 1 o más medicamentos que tenían como posible RAM la depresión frente al 27% de los hombres (6).

Revision de casos de depresion asociada a fármacos notificados en FEDRA

En la Unidad de Farmacovigilancia se han analizado los casos de depresión asociados a fármacos (excluído los psicolépticos, psicoanalépticos y vacunas) registrados en FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia), en el periodo 01/01/2014 - 28/11/2023. Para la búsqueda de los casos se ha utilizado el SMQ (standardiser MedDRA Queries): "Depresión (excluido suicidio/autolesión)" y se han encontrado 1064 casos con 409 fármacos sospechosos. De estos casos, 707 (66,44%) fueron mujeres. La mediana de edad fue de 51 años (IQR=36-66). En 512 (48,12%) casos la depresión se consideró como una reacción adversa grave.

Posteriormente, dado que el objetivo principal de los sistemas de farmacovigilancia es la detección de posibles señales de seguridad, se ha calculado el ROR (Reporting Odds Ratio con un IC 95%) como medida de desproporción de notificación respecto al total de fármacos de la base de datos FEDRA. Se han seleccionado aquellos fármacos con una desproporción significativa y con 4 o más casos notificados de depresión.

De acuerdo a estos criterios, se han encontrado 592 casos con 68 fármacos sospechosos, siendo los grupos terapéuticos más notificados hormonas sexuales y moduladores del sistema genital (ATC G03, n=165), antiepilépticos (ATC N03, n=136) y antivirales de uso sistémico (ATC J05, n=126). Los fármacos más frecuentemente notificados fueron: etinilestradiol (55 casos), isotretinoína (30 casos), levonorgestrel (29 casos), levetiracetam (27 casos), insulina glargina (24 casos), apremilast (23 casos), tenofovir (23 casos), teriparatida (23 casos), pregabalina (22 casos), emtricitabina (21 casos), etonogestrel (21 casos), finasterida (20 casos) y levotiroxina (20 casos). Además, de los 68 fármacos sospechosos, para 12 la depresión es una reacción adversa desconocida (tabla 1).

Comentario:

En este análisis la mayoría de los casos de depresión notificados han sido en mujeres. Se han notificado 409 principios activos sospechosos diferentes, y esto supone un 15,56% de los 2.628 principios activos que actualmente incluyen los medicamentos autorizados (7). Además, para 56 (82%) de los 68 fármacos con desproporción significativa y más de 4 casos, la depresión es una reacción adversa conocida. Entre ellos destacan anticonceptivos orales, inmunosupresores, antirretrovirales, antiepilépticos, coincidiendo con lo descrito en otros estudios (4,8).

Por otra parte, entre los fármacos para los que la depresión es desconocida se destacan la semaglutida (9 casos) y el natalizumab (8 casos). La semaglutida es un agonista del receptor del Glucagon-Like-Peptide-1 (arGLP-1) y está siendo monitorizado tanto por la EMA como por la FDA por sospechas de pensamientos y acciones suicidas, aunque de momento no se ha establecido una asociación. La EMA ha solicitado información adicional a los titulares de la autorización de comercialización de estos medicamentos y tiene prevista una nueva evaluación en abril de 2024 (9). La FDA por su parte, continúa investigando y recomienda la monitorización de

Tabla 1: Fármacos con ROR significativo y más de 4 casos clasificados por ATC (en rojo aquellos que no recogen en la Ficha Técnica la depresión como posible reacción adversa).

ATC	Fármaco (Nº casos)
A02 - Medicamentos para trastornos por la secreción gástrica	Bismuto subcitrato (6), tetraciciclina (6)
A07 - Antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales	Loperamida (4)
A10 – Fármacos usados en diabetes	Insulina glargina (24), semaglutida (9)
A11 - Vitaminas	Piridoxina (7)
C10 - Agentes modificadores de los lípidos	Ezetimiba (9), pitavastatina (4)
D06 - Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico	Metoclopramida (6), imiquimod (4)
D10 - Preparados antiacné	Isotretinoina (30)
G03 - Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital	Etinilestradiol (55), levonorgestrel (29), etonogestrel (21), drospirenona (19), dienogest (17), desogestrel (16), ciproterona (4), ulipristal (4)
G04 - Productos de uso urológico	Finasterida (20)
H03 - Terapia tiroidea	Levotiroxina (20)
H05 - Homeostasis del calcio	Teriparatida (23)
J01 - Antibacterianos para uso sistémico	Metronidazol (11)
J05 - Antivirales de uso sistémico	Tenofovir (23), emtricitabina (21), dolutegravir (12), lamivudina (11), abacavir (9), ribavirina (8), bictegravir (7), Cobicistat (7), efavirenz (6), ledipasvir (5), rilpivirina (5), darunavir (4), elvitegravir (4), telaprevir (4)
L01 - Agentes antineoplásicos	Abemaciclib (12)
L02 - Terapia endocrina	Letrozol (8), enzalutamida (5)
L03 - Inmunoestimulantes	Interferon beta-1 a (8), peginterferon alfa- 2 a (5)
L04 - Agentes inmunosupresores	Apremilast (23), etanercept (14), natalizumab (8), upadacitinib (4)
N01 - Anestésicos	Fentanilo (13)
N02 - Analgésicos	Tapentadol (16), oxicodona (6)
N03 - Antiepilépticos	Levetiracetam (27), pregabalina (22), topiramato (19), gabapentina (15), zonisamida (14), clonazepam (11), valproico acido (9), lacosamida (7), brivaracetam (6), lamotrigina (6)
N04 - Antiparkinsonianos	Levodopa (6), pramipexol (5), rotigotina (4)
N07 - Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso	Flunarizina (15)
R03 - Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	Montelukast (12)
R07 - Otros productos para el sistema respiratorio	Ivacaftor (7), tezacaftor (6), elexacaftor (4)
V03 - Todo el resto de los productos terapéuticos	Naloxona (7)

los pacientes y estar alerta ante la aparición de depresión o empeoramiento de la misma, así como de pensamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento (10).

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) indicado para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. Un estudio llevado a cabo con VigiBase (base de datos de farmacovigilancia de la OMS) analizó la posible asociación entre los anticuerpos monoclonales y la depresión. La asociación fue más fuerte para los Acm que suprimen el sistema inmunitario (ROR=1,9, IC 95%=1.8, 2.0) en comparación con los Acm que no se dirigen directamente al sistema inmunitario. Además, tras estratificar por indicación, se encontró asociación para los Acm utilizados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y no para los Acm utilizados para el tratamiento del cáncer. De esta forma, la asociación más fuerte (en relación al comparador bevacizumab) fue para natalizumab (ROR =5,7, IC 95%=5.0, 6.4) (11).

En conclusión, aunque es difícil determinar si la depresión se debe a una reacción adversa de la medicación administrada, debe considerarse la posibilidad de que un fármaco contribuya a los síntomas de depresión, ya que los efectos podrían desaparecer con su retirada. Además, es recomendable prestar especial atención a aquellos pacientes en tratamiento con 3 o más fármacos que tengan la depresión como posible RAM ya que podría aumentar el riesgo de desarrollar depresión.

Bibliografía:

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. OMS,[consultado enero 2024]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Revisión 2023. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/gpc/depresion-adulto/

3. Pérez-Padilla Elsy Arlene, Cervantes-Ramírez Víctor Manuel, Hijuelos-García Nayeli Alejandra, Pineda-Cortés Juan Carlos, Salgado-Burgos Humberto. Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. Rev. biomédica [revista en la Internet]. 2017 Ago ; 28(2): 73-98. Disponible en: https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557

4. Raju NN, Kumar KSVRNP, Nihal G. Management of Medication-Induced Psychiatric Disorders. Indian J Psychiatry. 2022 Mar;64(Suppl 2):S281-S291. doi: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_21_22.. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9122175/

5. Qato DM, Ozenberger K, Olfson M. Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United States. JAMA. 2018 Jun 12;319(22):2289-2298. doi: 10.1001/jama.2018.6741.Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2684607

6. Do D, Schnittker J. Pharmaceutical Side Effects and the Sex Differences in Depression and Distress. Am J Prev Med. 2022 Aug;63(2):213-224. doi: 10.1016/j.amepre.2022.01.036. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410773/

7. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

8. Li J, Zelmat Y, Storck W, Laforgue EJ, Yrondi A, Balcerac A, Sommet A, Montastruc F. Drug-induced depressive symptoms: An update through the WHO pharmacovigilance database. J Affect Disord. 2024 Jan 18;350:452-467. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.119. Displonible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032724001290?via%3Dihub

9. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Disponible en: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 27-30 November 2023 | European Medicines Agency (europa.eu)

10. Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. 01-11-2024 FDA Drug Safety Communication. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type

11. Minnema LA, Giezen TJ, Souverein PC, Egberts TCG, Leufkens HGM, Gardarsdottir H. Exploring the Association between Monoclonal Antibodies and Depression and Suicidal Ideation and Behavior: A VigiBase Study. Drug Saf. 2019 Jul;42(7):887-895. doi: 10.1007/s40264-018-00789-9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6581921/

Notas sobre medicamentos

Edema pulmonar no cardiogénico recurrente por acetazolamida después de una cirugía de cataratas

EN la Unidad de Farmacovigilancia se ha recibido un caso de edema pulmonar no cardiogénico con acetazolamida. Se trata de un hombre de 79 años que presentó dos episodios de edema pulmonar en un periodo de mes y medio, cada episodio ocurrió después de una dosis única de acetazolamida 250 mg oral utilizada para prevenir un aumento de la presión intraocular después de una cirugía de catarata (una en cada ojo).

Caso

Se trata de un hombre de 79 años. AP: hipertensión arterial, dislipidemia, bloqueo AV 1º grado. Tratamiento habitual: lisinopril/hidroclorotiazida 20/12,5 mg/24h, felodipino 5 mg/24h, omeprazol 20mg/24h, lorazepam 1 mg/24h.

1er episodio. El 12/09/2023 fue intervenido por la mañana de catarata en el ojo izquierdo. Después de comer tomó un comprimido de acetazolamida 250 mg y uno de metamizol. Horas después presentó un cuadro de mareo, diarrea, hipotensión (80/50 mmHg, Fx 70 lpm), cianosis, episodio de síncope con posterior molestia torácica. Fue ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos. Analítica al ingreso: creatinina 1,48 mg/dl, troponina T cardiaca ultrasensible 10 ng/L, leucocitos 1,65*10^3/µL, coagulación en rango, lactato 2,90 mmol/L. Se inició tratamiento empírico con ceftriaxona y azitromicina.

El TAC abdominopélvico mostró hallazgos sugestivos de edema agudo de pulmón, no pudiendo descartar proceso neumónico subyacente. No se objetivaron datos de embolismo pulmonar.

A nivel cardiológico presentaba bloqueo AV 1º grado conocido con alguna extrasístole ventricular aislada. Función cardiaca global conservada.

Presentó una curva de reactantes de fase aguda con procalcitonina de 71 ng/ml (13/09/2023) que fue disminuyendo hasta tener el 18/09/2023 una procalcitonina de 1,66 ng/ml. Hemocultivos negativos, antígenos urinarios negativos, así como urocultivo.

El cuadro impresionaba de edema agudo de pulmón, sin embargo, presentaba datos analíticos de sepsis con marcada elevación de procalcitonina y sin elevación de propéptido natriurético cerebral aminoterminal (NT-proBNP). La evolución fue satisfactoria siendo dado de alta el 19/09/2023. Diagnósticos: insuficiencia respiratoria aguda. Neumonía sin germen filiado.

2º episodio. El 31/10/2023 a las 9:00h fue intervenido de catarata en el ojo derecho. Posteriormente, desayunó y tomó un comprimido de acetazolamida 250 mg. Una hora y media después de la toma de la acetazolamida comenzó con opresión centro-torácica, mareo con sudoración, palidez y síncope. No presentó fiebre. Ingresó en el Servicio de Neumología.

RX Tórax: índice cardiotorácico normal. Infiltrados pulmonares en hemitorax derecho y lóbulo inferior izquierdo. Imagen compatible con distrés respiratorio.

Hemocultivos negativos. Coronavirus-SARS-2 Antígeno: Negativo. Procalcitonina: 27,60 ng/ml, NTproBNP: 170 pg/ mL. troponina T cardiaca ultrasensible 14 ng/L.

Se instauró oxigenoterapia de alto flujo por cánulas nasales y se inició tratamiento con corticoides sistémicos, antibiótico y medidas generales, siendo la evolución clínica satisfactoria. El 06/11/2023 presentaba una procalcitonina de 0,72 ng/ml

Ecocardiograma transtorácico: Ventrículo izquierdo no dilatado con hipertrofia concéntrica ligera. Función sistólica global y contractilidad segmentaria conservadas. Ventrículo derecho ligeramente dilatado con función conservada. No otros datos sugestivos de hipertensión pulmonar significativa. Sin cambios significativos respecto a estudio previo.

El 07/11/2023 fue dado de alta con SatO2 basales del 97%. Diagnóstico: Edema agudo de pulmón no cardiogénico por acetazolamida.

La médica notificadora consideró a la acetazolamida 250 mg oral como único desencadenante en ambos episodios.

Comentario

La acetazolamida es una sulfonamida no bacteriostática y un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Está indicada en los edemas debidos a la insuficiencia cardiaca congestiva, medicamentos o retención hidrosalina, y como tratamiento adyuvante en la epilepsia. Además, en el ojo, la acetazolamida inhibe la producción del humor acuoso en el cuerpo ciliar y ocasiona una disminución de la presión intraocular (PIO) y, por tanto, es útil en el tratamiento del glaucoma. El aumento de la PIO es un problema frecuente después de una cirugía de cataratas, de esta forma, en el periodo postoperatorio la profilaxis con acetazolamida oral es ampliamente utilizada para prevenir este aumento de la PIO (1).

La acetazolamida se ha asociado a reacciones adversas sistémicas como fatiga, parestesias, náuseas, mareos, hipokalemia, cálculos renales y pérdida de peso. Las complicaciones raras pero graves incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica-tóxica y la anemia aplásica (2).

En la ficha técnica del Edemox® (acetazolamida) no se recoge el edema pulmonar entre sus reacciones adversas. Sin embargo, se han descrito varios casos en la literatura médica(3,4).

Además, en las bases de datos de Farmacovigilancia hay registrados casos de edema pulmonar con acetazolamida. De esta forma, en EudraVigilance (base de datos de farmacovigilancia de la EMA) hay 33 casos registrados. Más de la mitad de los casos han sido notificados por médicos (n=23, 69,7 %).

Las características generales de los casos se describen en la tabla 1. De los 33 casos, 23 (69,7%) eran hombres. 32 (97,0%) casos se consideraron graves. En 28 (84,8%) casos el único fármaco sospechoso era la acetazolamida. La media de edad era de 70,5 ± 13,0 años. En 20 (60,6%) casos la indicación de la acetazolamida era la cirugía de cataratas. Muchos pacientes (54,5%) recibieron una dosis única de 250 mg vía oral. Además, muchos tenían un rápido comienzo de los síntomas, de esta forma, en 17 casos (51,5 %) la latencia estaba entre

Tabla 1. Características generales de los casos de edema pulmonar asociados con acetazolamida en EudraVigilance.

	Total nº (%)
Sexo	
Hombre	23 (69,7)
Mujer	10 (30,3)
Edad, años	
media ± DE	70,5 ± 13,0
Indicación	
Cirugía cataratas	20 (60,6)
Glaucoma	6 (18,2)
Acidosis metabólica	1 (3,0)
SPECT	1 (3,0)
Desconocido	5 (15,2)
Dosis / vía de administración	
250 mg oral dosis única	18 (54,5)
500 mg IV dosis única	2 (6,1)
Otras	7 (21,2)
Desconocido	6 (18,2)
Latencia	
10-90 minutos	17 (51,5)
Dentro de las 24 horas posteriores a la ingestión	9 (27,3)
Otras	3 (9,1)
Desconocido	4 (12,1)
Desenlace	
Recuperado	18 (54,5)
Mortal	7 (21,2)
En recuperación	5 (15,2)
No recuperado	1 (3,0)
Desconocido	2 (6,1)
Re-exposición	
Positiva	5 (15,2)

10 -90 minutos. La mayoría de los pacientes tenían síntomas iniciales similares, tales como, hipoxia, cianosis, hipotensión y disnea. Por otra parte, 5 casos tuvieron una reexposición positiva.

En 31 pacientes había información del desenlace del edema pulmonar, de los cuales 18 pacientes se recuperaron, 7 fueron mortales, 5 estaban en recuperación y 1 paciente no se había recuperado en el momento de la notificación. En cuanto a los 7 casos mortales, en 5 casos, el edema pulmonar (4 confirmados por autopsia) ocurrió a los 10 minutos, 15 minutos, 40 minutos, 90 minutos y a las pocas horas, respetivamente, de la toma de una dosis única de acetazolamida 250 mg oral. En los dos casos restantes, en un caso no había suficiente información para evaluar la relación de causalidad con la acetazolamida y en último caso, había una causa alternativa a la acetazolamida, el paciente falleció debido a una bronconeumonía secundaria a una sepsis.

El mecanismo exacto de la asociación acetazolamida y edema pulmonar es desconocido. Se ha sugerido una etiología alérgica, ya que podría existir una reactividad cruzada entre la acetazolamida y las sulfonamidas. Sin embargo, estudios recientes consideran que es muy poco probable. Brackett et al. (5) afirma que el determinante de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas tipo I a los antibióticos sulfonamidas es el anillo heterocíclico N1; sin embargo, las sulfonamidas no antibióticas no contienen esta característica. Otros autores plantean la hipótesis de un mecanismo similar a la hipersensibilidad a la hidroclorotiazida (6).

Por otra parte, en el caso que se describe, en los dos episodios el paciente presentó niveles elevados de procalcitonina, descartándose origen infeccioso. La procalcitonina se considera un biomarcador específico para la infección bacteriana, sin embargo, se han descrito casos de hipersensibilidad a fármacos con niveles elevados de procalcitonia (7).

En conclusión, es importante, mediante una rigurosa anamnesis, sospechar el daño pulmonar secundario a la acetazolamida dada su gravedad. El diagnóstico en la primera exposición evitaría posteriores recurrencias.

Bibliografía

1. Zamvar U, Dhillon B. Postoperative IOP prophylaxis practice following uncomplicated cataract surgery: a UK-wide consultant survey. BMC Ophthalmol. 2005;5:24. doi: 10.1186/1471-2415-5-24
2. Popovic MM, Schlenker MB, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Serious Adverse Events of Oral and Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. JAMA Ophthalmol. 2022;140(3):235-242. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.5977.
3. Guven Yilmaz S, Palamar M, Gurgun C. Acute pulmonary oedema due to single dose acetazolamide taken after cataract surgery. BMJ Case Rep. 2016:bcr2016214829. doi: 10.1136/bcr-2016-214829.
4. Schwartz AH, Sieminski S. Acetazolamide induced noncardiogenic pulmonary edema, an underreported serious adverse event. Am J Ophthalmol Case Rep. 2023;30:101827. doi: 10.1016/j.ajoc.2023.101827.
5. Brackett CC, Singh H, Block JH. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. Pharmacotherapy. 2004;24(7):856–870.18.
6. Knowles SR, Wong GA, Rahim SA, Binkley K, Phillips EJ, Shear NH. Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema: an underrecognized yet serious adverse drug reaction. Pharmacotherapy. 2005;25(9):1258-65. doi: 10.1592/phco.2005.25.9
7. Ahuja T, Chung FR, Ruiz-Maya T. Drug Hypersensitivity due to Azathioprine with Elevated Procalcitonin. Case Rep Dermatol Med. 2018;2018:2648325. doi: 10.1155/2018/2648325.

Vortioxetina y riesgo de alucinaciones

EN la Unidad de Farmacovigilancia, se ha recibido un caso de alucinaciones asociadas a vortioxetina en una paciente con trastorno de adaptación.

Caso

Se trata de una mujer de 82 años. No presenta antecedentes de salud mental, ni personales ni a nivel familiar, previos al episodio actual.

En mayo de 2021 es diagnosticada de trastorno ansioso-depresivo. El 14/05/2021 se inicia desde atención primaria citalopram 20 mg. El 10/06/2021 comunica a su médico mareos con citalopram, por lo que se le reduce la dosis a citalopram 10 mg. Finalmente se suspende el citalopram el 17/05/2022 por cefalea y sensación de aturdimiento.

El 10/01/2023, tras ser derivada a psiquiatría para valoración de duelo patológico, acude a consulta, donde se objetiva hipotimia, hipobulia, falta de ilusión y merma hedónica. Se muestra abordable y colaboradora, con un discurso fluido y coherente sin alteraciones en forma ni contenido. Niega ansiedad, no presenta clínica psicótica y niega categóricamente ideación

auto ni heteroagresivas. Presenta sueño mantenido. Se prescribe vortioxetina 5mg cada 24 horas por trastorno de adaptación. Tratamiento habitual: hidroferol 0,266 mg/15 días, lorazepam 1mg/24h.

A los dos días de iniciar el tratamiento con vortioxetina, la paciente refiere sufrir alucinaciones, por lo que se suspende el tratamiento. Tras la retirada del medicamento, la paciente se recupera y no experimenta más alucinaciones.

Comentario

Una alucinación puede definirse como una experiencia sensorial que se asemeja a la percepción verídica sin tener un estímulo sensorial correspondiente del entorno externo. Las alucinaciones pueden ocurrir en todos los sentidos, incluidos el auditivo, el visual, el olfativo y el cinestésico entre otros (1). Las experiencias alucinatorias son una manifestación clínica de muchos trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y trastorno de estrés postraumático (TEPT). También se describen en trastornos del sistema nervioso central, como la enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, accidente cerebrovascular y lesiones y tumores cerebrales; así como en trastornos sensoriales como la discapacidad auditiva u ocular (2). Además, también se han descrito casos de alucinaciones asociadas con algunos fármacos, tales como antiepilépticos o antidepresivos entre otros.

La vortioxetina es un antidepresivo cuyo mecanismo de acción está relacionado con la modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico y la inhibición del transportador de la serotonina (5-HT). Los datos no clínicos indican que la vortioxetina conduce a la modulación de la neurotransmisión en varios sistemas, incluyendo predominantemente el de la serotonina, pero probablemente también el de la noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y los sistemas del glutamato. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen: náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, prurito y mareo. Dentro de los trastornos psiquiátricos están descritos los sueños anormales, insomnio, agitación y agresión (3).

Las alucinaciones asociadas a vortioxetina no se han descrito en la literatura médica, sin embargo, hay casos registrados en las bases de datos de farmacovigilancia (FEDRA, EudraVigilance). En FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia) hay 11 casos notificados de alucinaciones con vortioxetina, de los cuales 8 fueron graves. Por otra parte, en EudraVigilance (base de datos de farmacovigilancia de la EMA) hay 96 casos, de los cuales 78 (79,6%) casos se consideraron graves. Las características generales de los casos se describen en la tabla 1. De los 96 casos, 64 (66,7%) eran mujeres. La media de edad era de 46,42 ± 12,66 años. En 79 (82,3%) casos el único fármaco sospechoso era la vortioxetina. En 43 (44,8%) casos no existía una causa alternativa diferente a la vortioxetina a la que poder atribuir la aparición de alucinaciones. En 26 (27,1%) había información sobre la latencia: en 10 las alucinaciones comenzaron en los primeros 7 días desde el inicio del tratamiento; en 6, en la segunda semana de tratamiento; en 7, entre los 16 y los 30 primeros días de tratamiento; y en 3 más de 30 días tras el inicio del tratamiento. En 50 pacientes había información del desenlace de las alucinaciones, 32 se recuperaron y 10 estaban en recuperación en el momento de la notificación.

Tabla 1. Características generales de los casos de alucinaciones asociados con vortioxetina en EudraVigilance

	Total nº (%)
Sexo	
Hombre	30 (31,2%)
Mujer	64 (66,7%)
Desconocido	2 (2,1%)
Edad, años	
media ± DE	46,42 ± 12,66
Latencia, días	
0-7	10 (10,41%)
8-15	6 (6,25%)
16-30	7 (7,3%)
> 30	3 (3,1%)
Desconocido	70 (72,9%)
Desenlace	
Recuperado	32(33,3%)
En recuperación	10 (10,4%)
No recuperado	8 (8,3%)
Desconocido	46 (47,9%)
Fármacos sospechosos	
Vortioxetina	79 (82,3%)
Vortioxetina + otro	9 (9,4%)
Vortioxetina + varios	8 (8,3%)

En EudraVigilance, el reporting odds ratio (ROR), como medida de desproporcionalidad en la notificación de alucinaciones con vortioxetina, fue ROR=2,33 IC 95% (1,90-2,84), es decir, proporcionalmente se notifican más alucinaciones con vortioxetina que con el resto de medicamentos de la base de datos.

El mecanismo de acción por el que la vortioxetina puede producir alucinaciones es desconocido. Sin embargo, la vortioxetina modula la actividad serotonérgica, dopaminérgica y GABAérgica, acciones compartidas con otros fármacos que producen alucinaciones como los ISRS (4,5) y el baclofeno (6), y esto podría explicar un posible mecanismo para estas alucinaciones.

En conclusión, aunque de momento no se ha establecido una relación causal entre vortioxetina y alucinaciones, nuestro análisis muestra una posible señal de seguridad para la asociación vortioxetina-alucinaciones. Por este motivo, es importante que los profesionales sanitarios notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia los casos de los que tengan conocimiento.

Bibliografía

1. Montagnese M, Leptourgos P, Fernyhough C, Waters F, Larøi F, Jardri R, McCarthy-Jones S, Thomas N, Dudley R, Taylor JP, Collerton D, Urwyler P. A Review of Multimodal Hallucinations: Categorization, Assessment, Theoretical Perspectives, and Clinical Recommendations. Schizophr Bull. 2021 Jan 23;47(1):237-248. doi: 10.1093/schbul/sbaa101.

2. Tang SW, Tang WH. Hallucinations: diagnosis, neurobiology and clinical management. Int Clin Psychopharmacol. 2020 Nov;35(6):293-299. doi: 10.1097/YIC.0000000000000313.

3. Ficha técnica de Brintellix® (vortioxetina) accesible en https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

4. Hoyer D. Targeting the 5-HT system: Potential side effects. Neuropharmacology. 2020 Nov 15;179:108233. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108233. Epub 2020 Aug 14.

5. Waltereit R, Eifler S, Schirmbeck F, Zink M. Visual and auditory hallucinations associated with citalopram treatment. J Clin Psychopharmacol. 2013 Aug;33(4):583-4. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829771ca.

6. Zari Meidani F, Rahmati R, Ghorbankhani M, Reisi-Vanani V, Alavi Farzaneh B. Neumomediastino: informe de un caso de toxicidad por baclofeno. Int J Surg Case Rep. 2023 Oct;111:108901. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108901. Epub 2023 de octubre de 3.

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad: recomendaciones del PRAC

SEÑALES de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC *(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)* de la Agencia Europea de Medicamentos. La lista completa se puede consultar en:

PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency (europa.eu)

Anfotericina B, formulaciones lipídicas – Hiperpotasemia	Se han notificado casos de hiperpotasemia (algunos de los cuales provocan arritmias cardíacas y parada cardíaca). La mayoría de ellos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal, y algunos casos después de la administración de suplementos de potasio en pacientes con hipopotasemia previa.
Cefotaxima – Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluida la pustulosis exantemática generalizada aguda, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales.
Dapagliflozina; dapagliflozina, metformina; dapagliflozina, saxagliptina – Fimosis adquirida y fimosis	Se han notificado casos de fimosis/fimosis adquirida con dapagliflozina concurrente con infecciones genitales y, en algunos casos, fue necesaria la circuncisión.

XIII jornadas de farmacovigilancia

Los días 12 y 13 de noviembre de 2024 se celebrarán en Oviedo las XIII Jornadas de Farmacovigilancia, organizadas por el centro de Farmacovigilancia de Asturias. En ellas se abordarán nuevas estrategias para garantizar la seguridad de los medicamentos, como el desarrollo de la inteligencia artificial en el ámbito sanitario.

Las Jornadas están destinadas a todos los profesionales sanitarios interesados en el problema de las reacciones adversas a los medicamentos. Se anima a todos a participar activamente, con la presentación de comunicaciones científicas a las mesas redondas, bien como comunicaciones orales o bien como formato poster.

Información e inscripciones:
https://jornadasfarmacovigilanciaasturias.com/

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la

Unidad de Farmacovigilancia

94 400 7070 | 94 400 7103 | farmacovigilancia@osakidetza.eus

Comité Editorial:
Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Montserrat Garcia
Itziar Albizua
Ramón Saracho
Jesús Fernández de Mendiola

En la redacción de este Boletín ha colaborado Marta Rodríguez, residente de Farmacia Hospitalaria de la OSI Barrualde-Galdakao.

Depósito Legal BI-2154-07

Osakidetza

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y Financiación Sanitarias
Dirección de farmacia