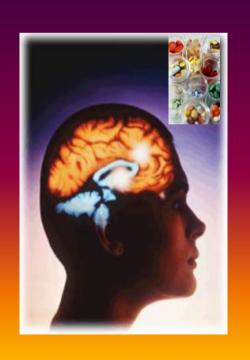
# Farmacovigilancia en la Práctica Clínica Neurológica: Luces y Sombras

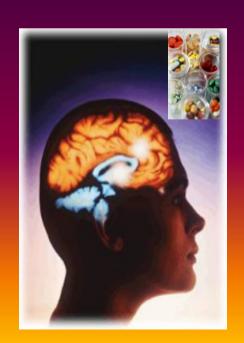


Eugenio Gómez Ontañón.

Médico Especialista en Neurología.
Farmacólogo Clínico.
Hospital Universitario de Canarias.
Tenerife.

INTRODUCCIÓN: De la ineficacia y el nihilismo terapéutico a un tratamiento para las enfermedades neurológicas (La década del cerebro)

De un tratamiento para las enfermedades neurológicas a los problemas de seguridad relacionados con fármacos



Importancia de las RAM en Neurología

El problema de la infranctificación

Conclusiones

#### Sorpresas de la década del cerebro

La proliferación de neuronas hasta la madurez es difícil de aceptar para muchos científicos

SANDRA BLAKESLEE (NYT) - Nueva York - 12/01/2000

Vota ☆☆☆☆☆ Resultado ★★★★ 357 votos





En el repaso que los científicos hacen de los descubrimientos realizados en los noventa, la denominada "década del cerebro", uno de ellos sobresale como el más llamativo y, para muchos científicos, el más difícil de aceptar: las personas no nacen necesariamente con todas las células cerebrales que llegarán a tener en su vida. Desde el nacimiento hasta los últimos años de la adolescencia, parece que el cerebro añade miles de millones de nuevas células, construyendo sus circuitos a partir de neuronas nuevas que surgen conforme los niños y los adolescentes se relacionan con el medio ambiente. En la edad adulta, el proceso de añadir nuevas células se lentifica, pero no se detiene. Al parecer, en los circuitos maduros proliferan nuevas células hasta bien entrada la vejez.

La noticia en otros webs

webs en español en otros idiomas

Aunque la década dio lugar a otros muchos descubrimientos, desde la forma de obtener imágenes de los pensamientos fugaces hasta nuevos fármacos para una amplia gama de enfermedades mentales, el descubrimiento de que el cerebro se desarrolla y se mantiene añadiendo nuevas células es el más revolucionario. Los descubrimientos ya han arrojado nueva luz sobre los mecanismos de aprendizaje, memoria y

envejecimiento en cerebros normales, y sugieren nuevos y atrevidos métodos para tratar los derrames y otras afecciones cerebrales. Además, es posible que aporten soluciones a algunos misterios eternos, incluida la razón por la que los niños pequeños a los que se les extrae una parte del cerebro para tratar la epilepsia grave se desarrollan con normalidad, como si tuvieran el cerebro completo. Durante décadas, fue axiomático que las personas nacían con todas las células cerebrales que llegarían a tener. Al contrario que los huesos, la piel, los vasos sanguíneos y otras partes del cuerpo en las que las células proliferan a lo largo de toda la vida, se creía que el cerebro sólo se renovaba al comienzo de la vida, cuando añadía nuevas conexiones y podía compensar en cierta medida muchas lesiones. Muy al contrario, se nos decía que lo único que podíamos





Lo más visto



Detenido el 'núme

Condenado a 15 a fotografiado por s

Rajov: "Cuento co dirección"

La mejor oferta de 22% más barata c

Zapatero: "Las co:

Clint Eastwood co

Controlado el ince

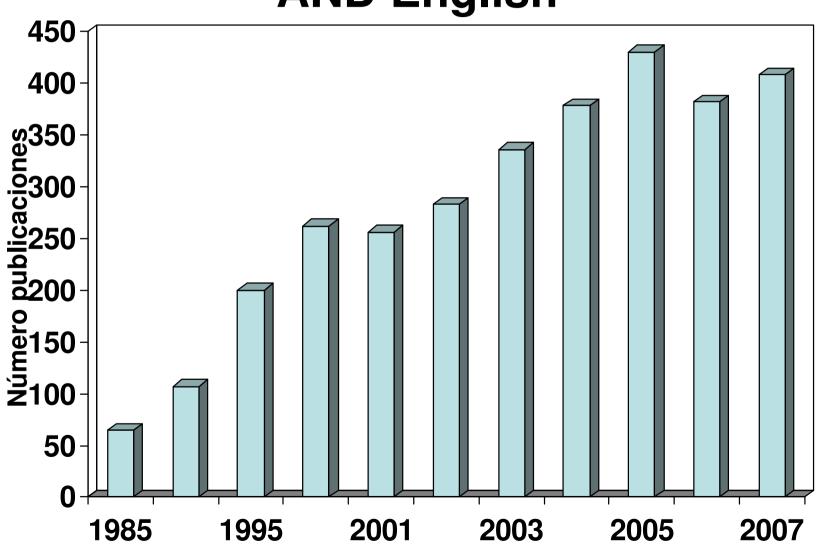
A 196 kilómetros |

>

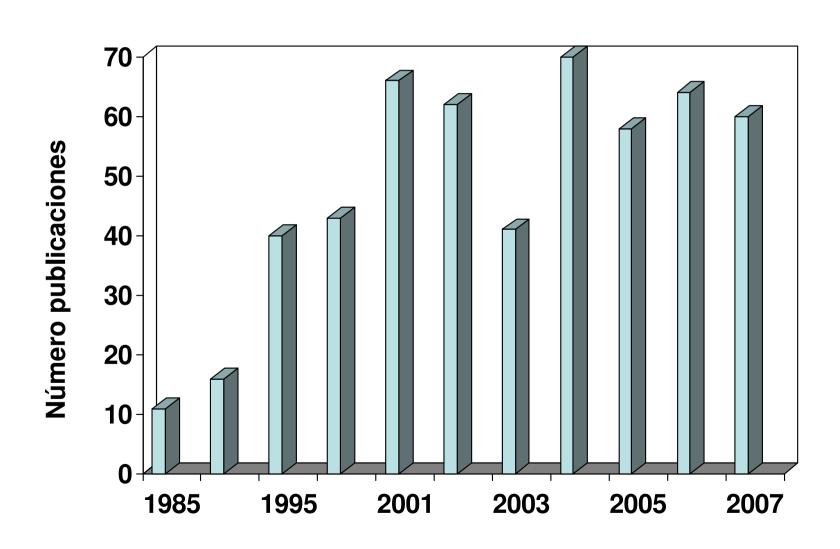




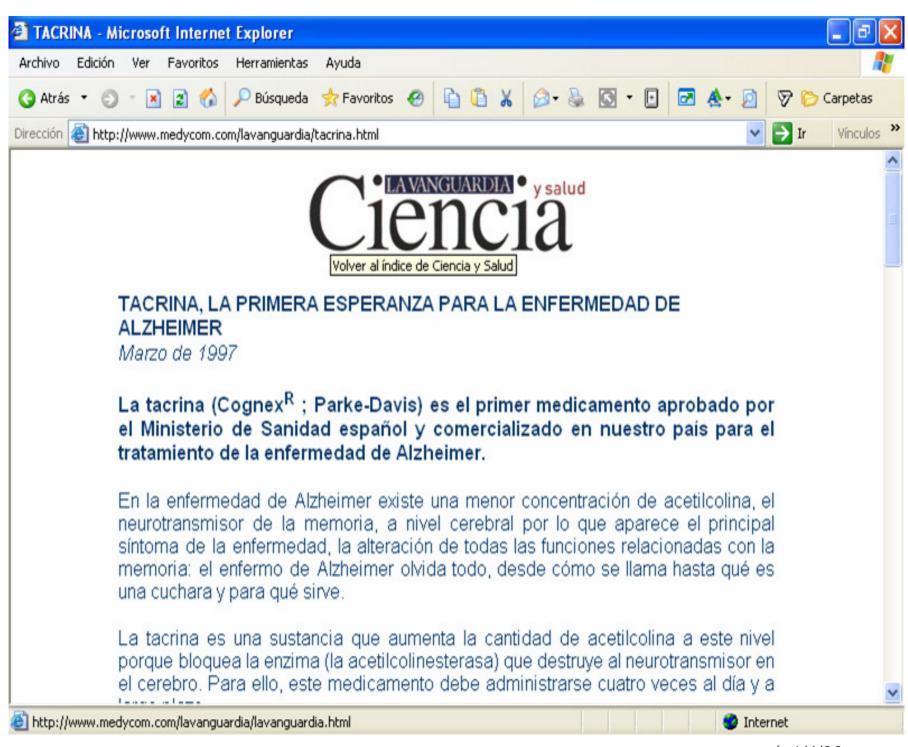
## Stroke AND Randomized Controlled Trial AND Humans AND English

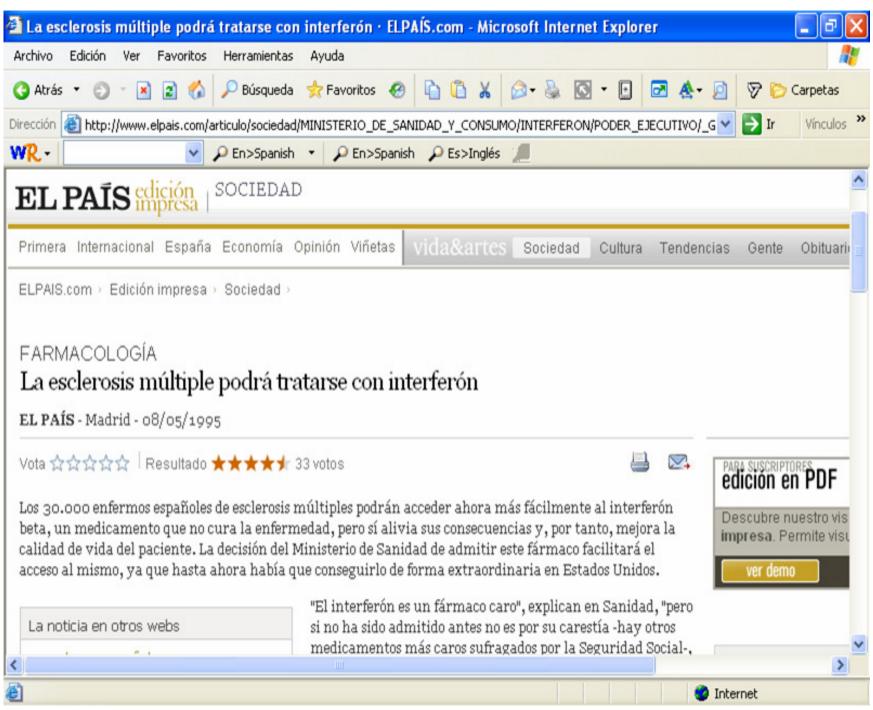


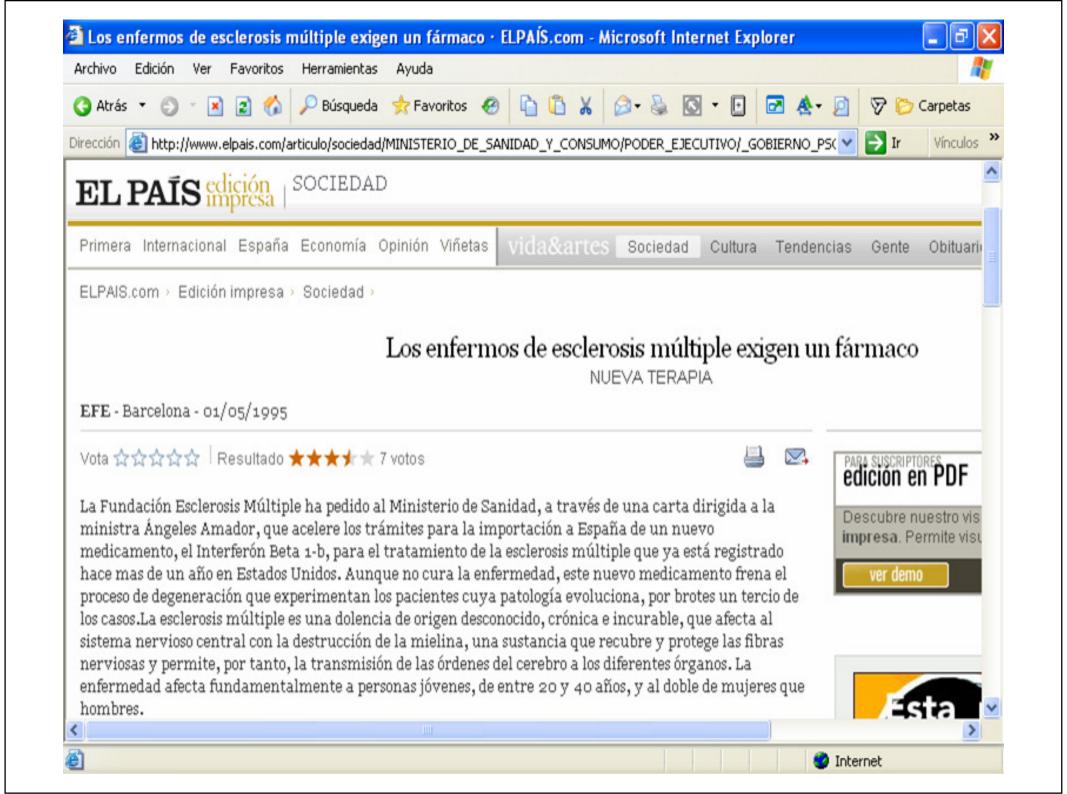
### Migraine AND Randomized Controlled Trial AND Humans AND English













#### El ictus afecta a 100.000 españoles cada año

C.G. - Madrid - 10/09/2002

Vota ☆☆☆☆☆ Resultado ★★★★★ 117 votos

El ictus es una enfermedad frecuente, devastadora y con altos costes sanitarios, que ya ha superado en mortalidad al infarto de miocardio en las sociedades industrializadas. Sólo en España esta dolencia cerebrovascular afecta a unas 100.000 personas cada año, de las que fallecen más de 38.000, unas 30.000 sobreviven con graves discapacidades y el resto sufre secuelas leves o se recupera. Queremos incidir en la

vida&artes Sociedad

Cultura

Tendencias



Gente

Obituari

ELPAIS.com > Sociedad > Salud

NEUROLOGÍA Nuevos tratamientos

#### Fármacos contra el ictus directos al coágulo

J. MAYORDOMO - Sevilla - 08/04/2003

Vota ☆☆☆☆☆ Resultado ★★★★★ 0 votos





Tenía 57 años y estaba nadando cuando le sobrevino el accidente vascular. Esta paciente, ama de casa, salvó su vida por la rápida reacción de su monitor. De no haber ido a la piscina aquel día, tal vez nadie la hubiera ayudado con tanta rapidez, y el ictus cerebral agudo que sufrió podía haberla matado o dejado hemipléjica. La intervención de un complejo equipo sanitario y la alta tecnología disponible permitieron someterla a una fibrinolisis intraarterial que, en su caso, permitió la recuperación total en una semana. En España se producen 70.000 infartos cerebrales cada año. Todavía es pronto para saber cuántos podrán ser tratados en el futuro con la fibrinolisis intraarterial, que consiste en trasladar directamente hasta el trombo, mediante catéter, el medicamento que va a disolverlo. De momento, hospitales de Madrid, Cataluña y Sevilla lo han utilizado con éxito.

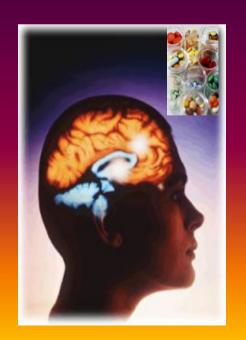
> Hace tan sólo una década, el único abordaje posible del ictus corobral homorrágico o igniómico (cuando un coáquilo





INTRODUCCIÓN: De la ineficacia y el nihilismo terapéutico a un tratamiento para las enfermedades neurológicas (La década del cerebro)

De un tratamiento para las enfermedades neurológicas a los problemas de seguridad relacionados con fármacos



Importancia de las RAM en Neurología

El problema de la infranctificación

Conclusiones

#### COUNTERTHINK





## Comienzan los problemas de seguridad: Los ensayos clínicos

Table 6. Incidence of Intracranial Hemorrhage within 36 Hours of Treatment

## The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 333 DECEMBER 14, 1995 Number 24

#### TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE 11-PA STROKE STUDY GROUP\*

Abstract Background. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke has been approached cautiously because there were high rates of intracerebral hemorrhage in early clinical trials. We performed a randomized, double-blind trial of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (t-PA) for ischemic stroke after recent pilot studies suggested that t-PA was beneficial when treatment was begun within three hours of the onset of stroke.

Methods. The trial had two parts. Part 1 (in which 291 patients were enrolled) tested whether t-PA had dinical activity, as indicated by an improvement of 4 points over base-line values in the score of the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) or the resolution of the neurologic deficit within 24 hours of the onset of stroke. Part 2 (in which 333 patients were enrolled) used a global test statistic to assess clinical outcome at three months, according to scores on the Barthel index, modified Rankin scale, Glasgow outcome scale, and NIHSS.

Results. In part 1, there was no significant difference between the group given t-PA and that given placebo in the percentages of patients with neurologic improvement at 24 hours, although a benefit was observed for the t-PA group at three months for all four outcome measures. In part 2, the long-term clinical benefit of t-PA predicted by the results of part 1 was confirmed (global odds ratio for a favorable outcome, 1.7; 95 percent confidence interval, 1.2 to 2.6). As compared with patients given placebo, patients treated with t-PA were at least 30 percent more likely to have minimal or no disability at three months on the assessment scales. Symptomatic intracerebral hemorrhage within 36 hours after the onset of stroke occurred in 6.4 percent of patients given t-PA but only 0.6 percent of patients given placebo (P<0.001). Mortality at three months was 17 percent in the t-PA group and 21 percent in the placebo group (P=0.30).

Conclusions. Despite an increased incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage, treatment with intravenous t-PA within three hours of the onset of ischemic stroke improved dinical outcome at three months. (N Engl J Med 1995;333:1581-7.)

\*Values include all deaths attributed to hemorrhage.

Stroke	Go • Advanced Search			
Stroke Home • Subscriptions • Archives • Feedback • Authors	Help			
Stroke. 1997;28:2109-2118 Table of Contents   Next	Article »			
(Stroke. 1997;28:2109-2118.) © 1997 American Heart Association, Inc.	This Article			
Articles	Abstract FREE  Alert me when this article is cited  Alert me if a correction is posted			
Intracerebral Hemorrhage After Intravenous t-PA	Citation Map			
Therapy for Ischemic Stroke	Email this article to a friend Similar articles in this journal			
The NINDS t-PA Stroke Study Group				
	Similar articles in PubMed			

**Table 1.** Symptomatic and asymptomatic hemorrhages within 36 hours of treatment onset

TYPE OF HEMORRHAGE	t-PA (n= 311)	Placebo (n= 312)
Symptomatic	20 (6.4)	2 (0.6)
Fatal attributable to hemorrhage	9 (2.9)	1 (0.3)
Patient dead at 3 months	15 (4.8)	1 (0.3)
Asymptomatic	13 (4.2)	8 (2.6)
Patient dead at 3 months	4 (1.3)	2 (0.6)
All hemorrhages	33 (10.6)	11 (3.2)
Patient dead at 3 month	19 (6.1)	3 (1.0)

Values are number (percent).

## Comienzan los problemas de seguridad: Las Alertas de Seguridad

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre olanzapina y risperidona

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

NOTA INFORMATIVA

Ref: 2004/03 9 de marzo de 2004

NUEVOS DATOS DE SEGURIDAD SOBRE LOS ANTIPSICÓTICOS OLANZAPINA Y RESPERIDONA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS O TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS A DEMENCIA

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha tenido conocimiento de nuevos datos de seguridad acerca de los fármacos antipsicóticos olanzapina (Zyprexa®) y risperidona (Risperdal®), derivados de ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con demencia.

#### Olanzapina (Zyprexa®):

Los ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con trastornos psicóticos y/o de conducta asociados a demencia no han demostrado eficacia; sin embargo, muestran que los pacientes en tratamiento con olanzapina presentan un incremento de la mortalidad respecto a los pacientes en tratamiento con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente, p= 0.024) y un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de casi tres veces (1,3% vs 0,4% respectivamente, p= 0.043). El aumento de mortalidad no se asoció con la duración del tratamiento ni con la dosis de olanzapina administrada; tampoco se identificaron otros factores de riesgo. En relación con el incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, los pacientes en tratamiento con olanzapina de edad avanzada (>75 años) y aquellos diagnosticados de demencia de tipo vascular o mixta presentaron un mayor riesgo de presentar este trastorno.

#### Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre risperidona

#### COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2004/04 10 de mayo de 2004

#### NOTA INFORMATIVA

#### RISPERIDONA: RIESGO DE EPISODIOS ISQUÉMICOS CEREBRALES EN PACIENTES CON DEMENCIA. RESTRICCIÓN DE LAS CONDICIONES DE USO

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), órgano asesor de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha evaluado la información disponible sobre la eficacia y seguridad de risperidona en pacientes ancianos con demencia. En esta evaluación han participado representantes de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, Sociedad Española de Neurología y Sociedad Española de Psiquiatría.

El CSMH considera suficientemente probado que risperidona aumenta el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes ancianos con demencia. En otras poblaciones, en cambio, no se ha constatado este incremento de riesgo. Por ello, el CSMH concluye que el balance beneficio-riesgo de risperidona en pacientes con demencia sólo es favorable en el tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos severos que no respondan a otras medidas y para los que se hayan descartado otras etiologías, manteniendo el tratamiento durante el menor tiempo posible. No existen datos que permitan descartar o confirmar el riesgo de episodios isquémicos cerebrales para el resto de fármacos antipsicóticos diferentes a risperidona u olanzapina (en relación a esta última, véase la nota informativa 2004/03).





#### COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2005/01 18 de enero de 2005 AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO
DIVISION DE FARMACOEPIDEMIOLOGIA Y
EMPLIA COMPIDEMIOLOGIA Y
1 8 ENE. 2004
1 3 2/

#### SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA MELERIL (TIORIDAZINA)

Tioridazina (Meleril<sup>®</sup>) es un antipsicótico autorizado en España desde 1959, actualmente indicado como tratamiento de segunda línea de la esquizofrenia en adultos.

En el año 2001, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en base a las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), restringió las indicaciones de Meleril y modificó la información contenida en la ficha técnica y el prospecto debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, arritmias cardiacas y muerte súbita identificado en los pacientes en

ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

JAMA&ARCHIVES Select Journal or Resource
ARCHIVES

Conclusions: Serious events indicated by a hospital admission or death, are frequent following the short-term use of antipsychotic drugs in older adults with dementia hantipsychotic drugs in older used with caution, even when short-term therapy is being prescribe, MD, MD, MSc; Kathy Sykora, MSc; Save in My Folder Save to

citation manager

Permissions

Arch Intern Med. 2008;168(10):1090-1096.





SUBDIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

#### COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

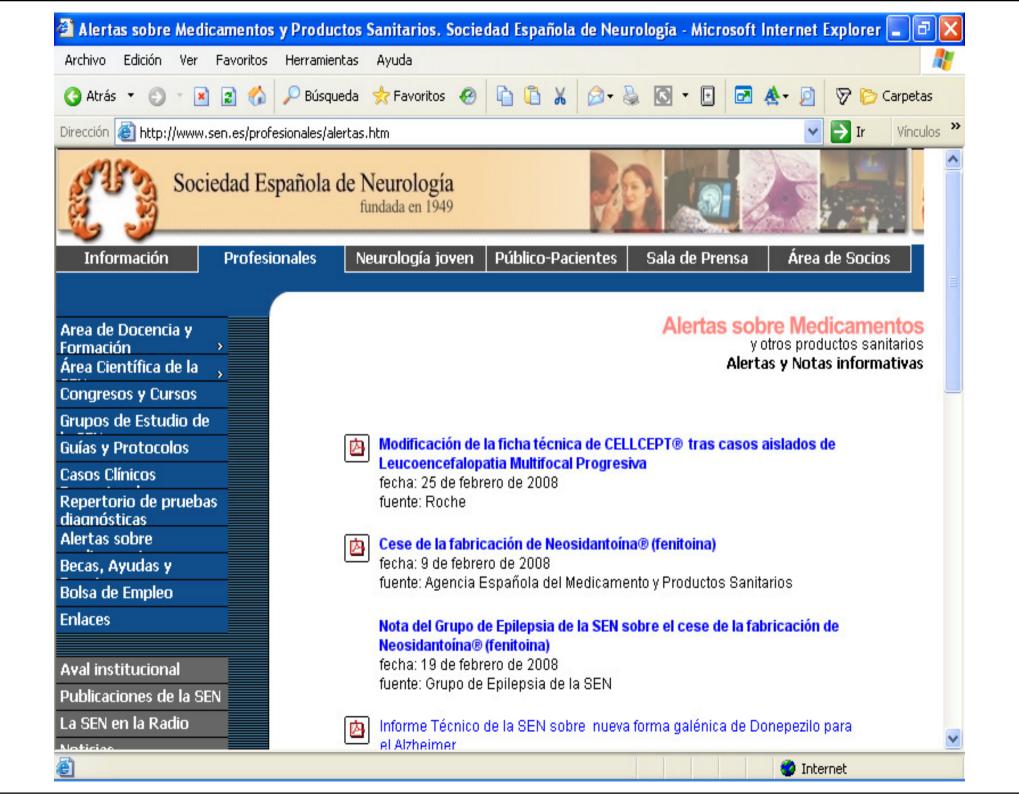
Ref: 2005/02 26 de enero de 2005

#### NOTA INFORMATIVA

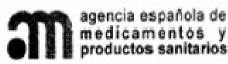
GALANTAMINA (REMINYL®): INCREMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE. DATOS PRELIMINARES DE DOS ENSAYOS CLÍNICOS

Galantamina (Reminyl®) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa autorizado en España desde octubre del año 2000 para el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha sido informada de los resultados preliminares de dos ensayos clínicos realizados con galantamina en pacientes con deterioro cognitivo leve, controlados frente a placebo. El objetivo de ambos estudios fue evaluar la eficacia de galantamina en el retraso de la aparición de demencia en este tipo de pacientes. El análisis preliminar de los resultados de ambos ensayos indica un incremento de la mortalidad en los pacientes tratados con galantamina, en relación a los que recibieron placebo. A la vez, estos resultados no muestran diferencias en términos de eficacia entre galantamina y placebo.









SUBDIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

#### COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2004/12

10 de noviembre de 2004

#### NOTA INFORMATIVA

PERGOLIDA: RIESGO DE VALVULOPATÍA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha procedido a evaluar, en colaboración con otras Agencias europeas, los datos disponibles relativos al riesgo de valvulopatía asociado al uso de pergolida, agonista dopaminérgico de tipo ergótico indicado para el tratamiento de signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson.





#### COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS

PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2007/06 20 de Abril de 2007

#### NOTA INFORMATIVA



#### CABERGOLINA Y RIESGO DE VALVULOPATÍA CARDIACA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) estima oportuno informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad de cabergolina respecto al riesgo de valvulopatía cardiaca.





#### MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO REGISTRO INTERNO DIRECCION (AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO) SALIDA

W. de Registro: 38 Fecha: 06/02/2008 13:46:24

#### NOTA URGENTE

Cese de fabricación del medicamento NEOSIDANTOINA (fenitoína)

5 de febrero de 2008

El laboratorio farmacéutico Bristol Myers Squibb, titular del medicamento neosidantoina (fenitoína 100mg, 100 comprimidos), acaba de comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el cese de fabricación de este medicamento. El laboratorio comunica que dispone de existencias para cubrir las necesidades de consumo durante aproximadamente un mes y medio.

## Información seguridad: SEN



es probable que no lo hagan), creemos existe un peligro de desabastecimiento, que el neurólogo es conveniente tenga previsto.

En algunos pacientes podría plantearse el cambio de fenitoina por otro fármaco antiepiléptico con menos efectos adversos. Las alternativas posibles serían la Oxcarbacepina, Levetiracetam, Lamotrigina, Zonisamida, Pregabalina y Topiramato. La reducción de dosis de fenitoina debe ser realizada de forma lenta, unos 50 mg cada 2 semanas, y la administración del otro fármaco gradual según las recomendaciones que figuran en la ficha técnica del producto.

18 Febrero 2008

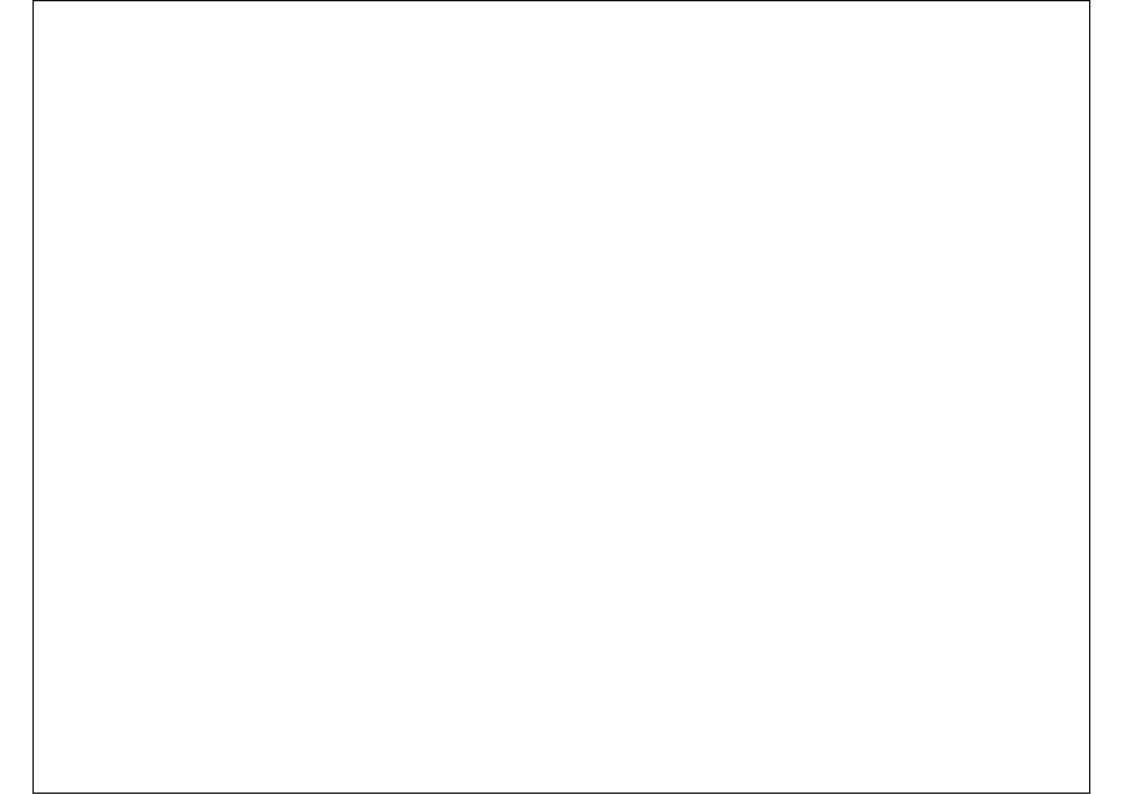
Jerónimo Sancho Rieger .

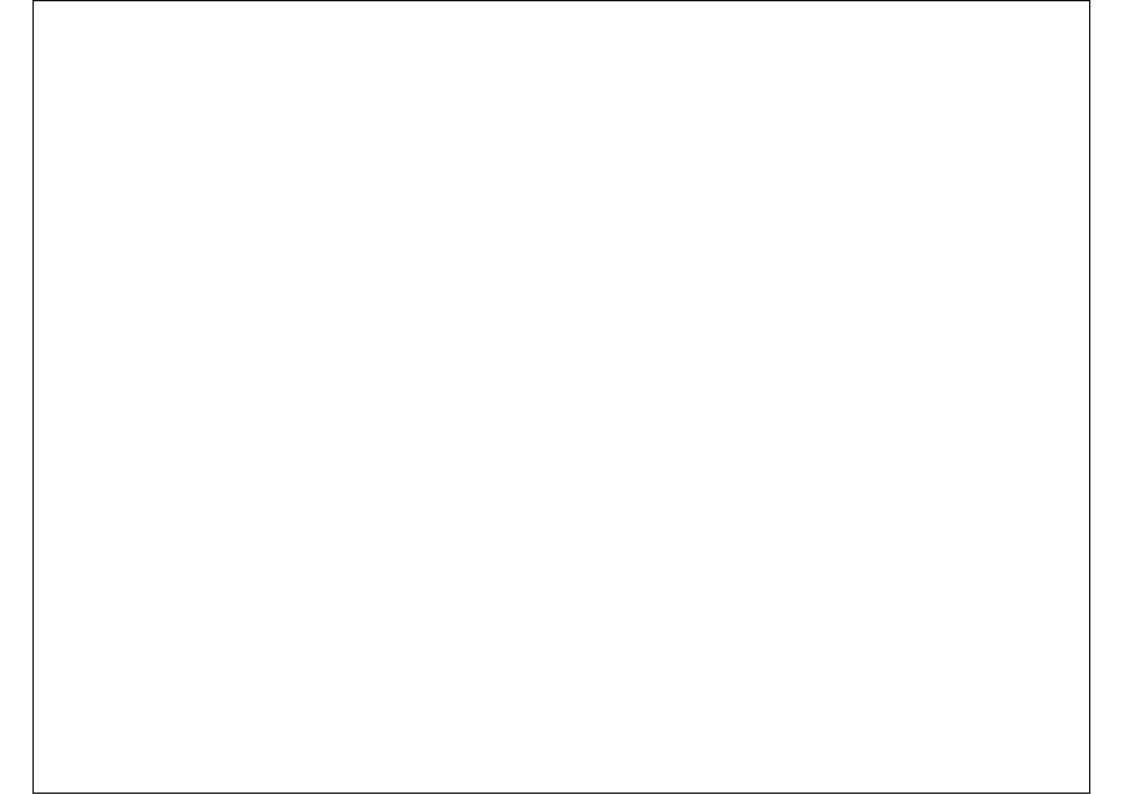
Coordinador del Grupo de Estudio de Epilepsia

de la Sociedad Española de Neurología

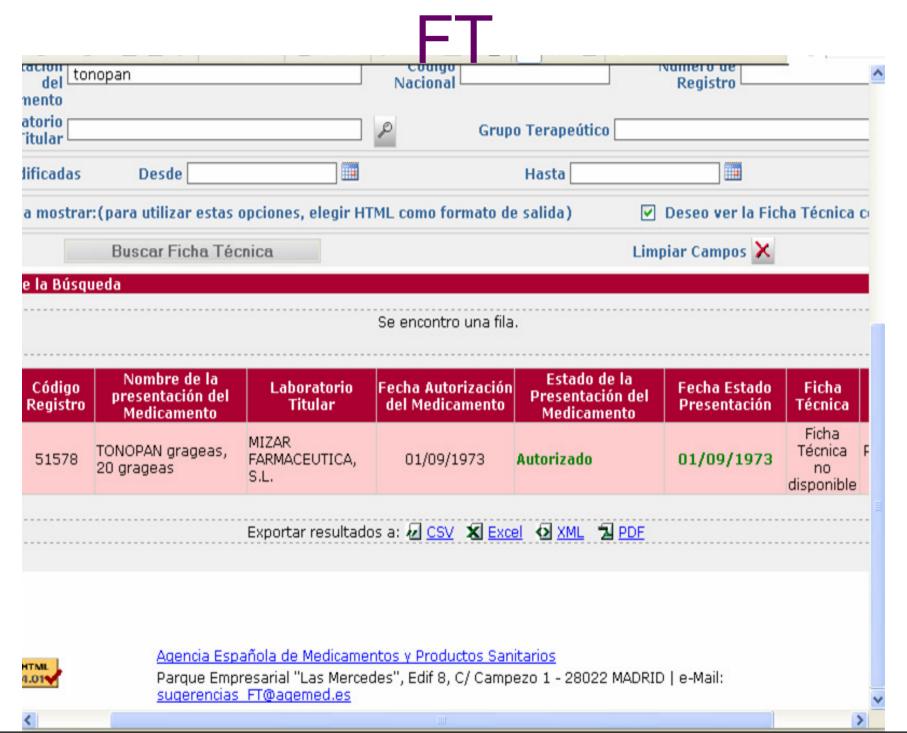
del fármaco puede dar lugar a crisis epilépticas, que en algunos casos pueden ser muy

severas.





### La información de seguridad:



### Otros problemas de seguridad

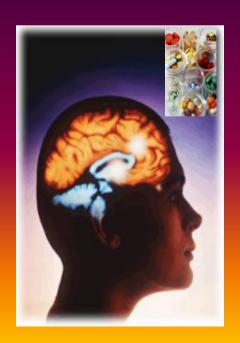


#### **NOTA INFORMATIVA**

Tras los problemas de abastecimiento del medicamento TRYPTIZOL como

INTRODUCCIÓN: De la ineficacia y el nihilismo terapéutico a un tratamiento para las enfermedades neurológicas (La década del cerebro)

De un tratamiento para las enfermedades neurológicas a los problemas de seguridad relacionados con fármacos



Importancia de las RAM en Neurología

El problema de la infranctificación

Conclusiones

#### Originales

A. Ortín Castaño<sup>1</sup> M. J. Otero<sup>2</sup> Acontecimientos adversos por medicamentos en pacientes ambulatorios como motivo de primera consulta a neurología

Servicios de <sup>1</sup> Neurología y <sup>2</sup> Farmacia Hospital Universitario de Salamanca Salamanca

Tabla 1

Características del total de pacientes atendidos en primera consulta en un año y de los pacientes con acontecimientos adversos neurológicos por medicamentos

				Procedencia de los pacientes			
	N.º de casos (%)	Edad: años X (DE)	Sexo: mujeres n (%)	Médico atención primaria	Médico especialista	Urgencias	
Total pacientes atendidos en la consulta	685 (100)	55,4 (20,9)	416 (60,7)	505 (73,7%)	123 (18%)	57 (8,4%)	
Total casos AAM neurológicos*	60 (8,7)	63,0 (20,1)	43 (71,6)	48 (80%)	6 (10%)	4 (6,7%)	
Cefalea por abuso de medicación	31 (4,5)	50,5 (18,9)	22 (71,0)	28	1	2	
Parkinsonismo	23 (3,4)	78,0 (8,2)**	17 (73,9)	18	4	1	
Sindrome confusional	3 (0,4)	78,0 (5,4)	2 (66,7)	1	1	1	
Discinesia tardía	2 (0,3)	76,0 (1,0)	1 (50,0)	2	_	_	
Temblor	1 (0,1)	63 (-)	1 ()	1	-	-	

AAM: acontecimientos adversos por medicamentos. \*Se detectaron 60 AAM en 58 pacientes. \*\*Edad significativamente más elevada que la del total de pacientes atendidos (p < 0,0001) y del total de casos de AAM neurológicos (p = 0,009).

Neurología 2006;21(5):232-235

		Originales		
A. Ortin Castaño <sup>1</sup> M. J. Otero <sup>2</sup>		Acontecimientos adversos por medicamentos en pacientes ambulatorios como motivo de primera consulta a neurología		
		Servicios de <sup>1</sup> Meurologia y <sup>2</sup> Fermacia Hospital Universitario de Sulomanca Salamanca		

Tabla 2	Características de los acontecimientos adversos neurológicos por medicamentos que motivaron
	primera consulta a neurología

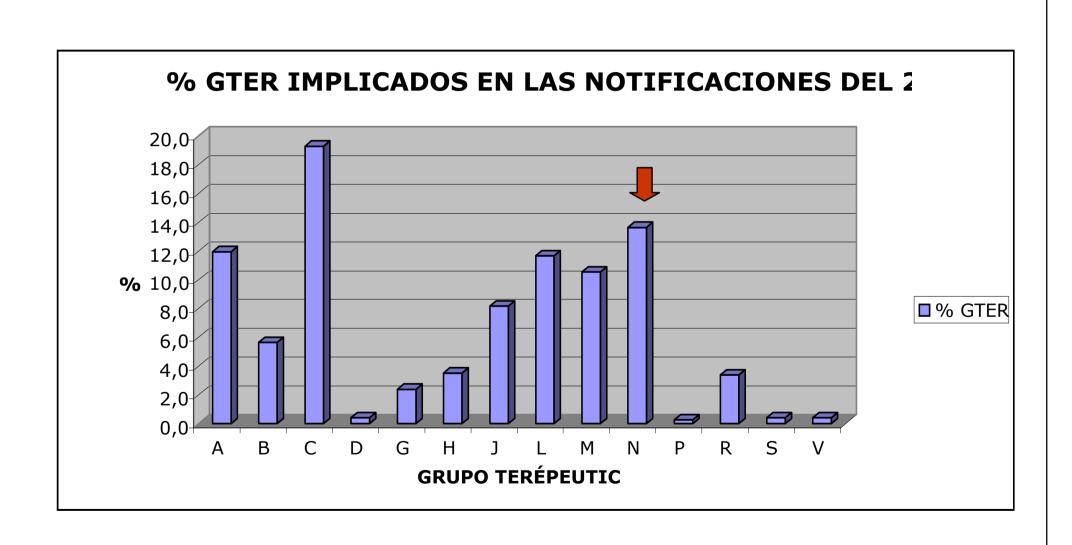
	AAM neurológicos		Medicamentos implicados (n)*		AAM prevenibles (n)	Tipos de errores asociados a los AAM prevenibles (n)**	
	Cefalea por abuso de medicación (n=31)		Paracetamol (20), dihidroergotamina/ergotamina (9), metamizol (5), aspirina (4), codeína (4), ibuprofeno (4), propifenazona (3), ketorolaco (2), dexketoprofeno (1) y zolmitriptán (1)			Automedicación y abuso (29) Monitorización insuficiente (7) Duración mayor (7) Medicamento inapropiado (2)	
	Parkinsonismo (n = 23) Tr		Trimetazidina (10), sulpirida (8), eleboprida (5), venlafaxina (5), risperidona (3), haloperidol (2), levomepromazina (2), olanzapina (2), paroxetina (2), cinarizina (1), quetiapina (1), sertralina (1)		20	Monitorización insuficiente (13) Medicamento innecesario (11) Medicamento inapropiado (6) Duración mayor (6)	
eeşat	ia (I)	Sindrame confu		Biperidena (1), fentanilo (1), marti y moxifloxacino (1)	ina <u>(1)</u>		_Medicamento.inne
erfileis j	mte (2)	Discinesia tardia	) (n=2):	Sulpirida (2) v tietilperazina (1)		2:	Monitorización ins Duración mayer (1
rogie	ĸlo (I)	Temblor (n≡1)		Trimetazidina (II)		11.	Medicamento inap
	aconteci- AAM po-	miento adverso p	udo estar causad	or medicamentos. " Las cifras indican el núr o por más de un medicamento. "" Las cifras prevenible pudo estar asociado a más de ur	indican el número de		

Neurología 2006;21(5):232-235

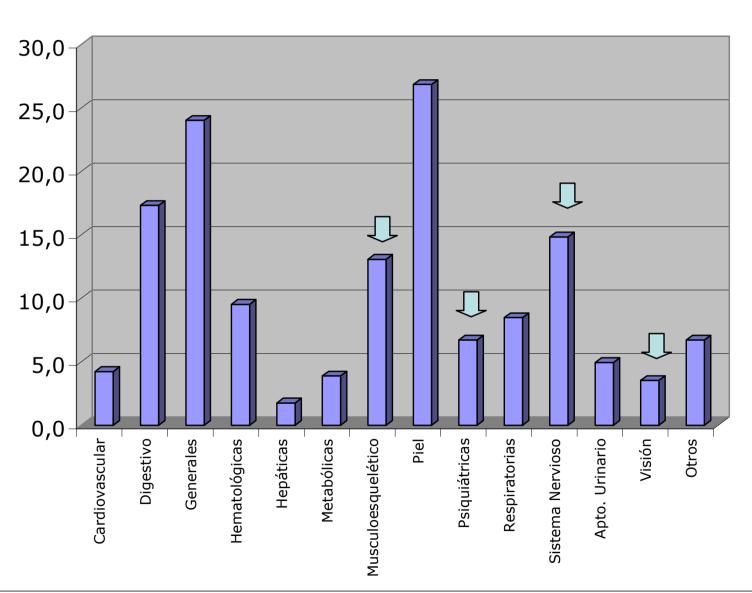
## Notificaciones de sospechas de reacciones adversas (2006)

TIPO DE NOTIFICACIÓN	N	%
Tarjeta Amarilla O.M.I. A-P*	193 103	68,9 53,4
Publicación en la Literatura	35	12,4
<b>Estudios Fase IV</b>	2	0,7
Industria Farmacéutica	50	17,7
Doble origen	3	1,1
TOTAL	283	

<sup>\*</sup> Incluidas en las Tarjetas Amarillas.



### Distribución de RAM por Órganos afectados en el conjunto de notificaciones del año 2006



**\\ \)** %

#### Aportaciones de nuestro Grupo

- Gómez-Ontañón E, Fernández-Quintana E, Requena G, García-Sáiz MM, Boada JN. Ausencia de notificación al "Sistema Español de Farmacovigilancia" de las reacciones adversas por fármacos comunicadas en la LII Reunión Anual de la SEN y publicadas en la revista "Neurología" entre 2000-2001 (abstract). Neurología 2001; 16 (10): 469.
- Gómez-Ontañón E, Fernández-Quintana E, Requena G, García-Sáiz MM, Boada JN.
   Demencia, parkinsonismo e incontinencia urinaria secundarios a la administración crónica de valproato sódico, reversibles tras su retirada. Neurología 2001; 16 (10): 588.
- <u>Gómez-Ontañón E</u>, Fernández E, Aldea A, García-Sáiz MM, García M, Requena G, Boada J. <u>Trastornos del gusto inducidos por fármacos</u>: análisis de 391 notificaciones comunicadas al "Sistema Español de Farmacovigilancia" (abstract). Neurología 2003; 17(9): 572.
- Gómez-Ontañón E, Fernández-Quintana E, García-Sáiz MM, García M, Requena G, Boada JN. Reacciones adversas por triptanes: análisis de 167 notificaciones de sospecha de reacción adversa comunicadas al "Sistema Español de Farmacovigilancia" (abstract). Neurología 2003; 18(9): 548.
- Gómez-Ontañón E, García M, García-Sáiz MM, Fernández-Quintana E, Requena G, Boada JN. Síndrome neuroléptico maligno por quetiapina. Neurología 2003; 18(9): 574.
- Gómez-Ontañón E, García-Sánchez M, Fernández E, Ramos C, Ramos-Pérez B, Boada JN. Parkinsonism induced by selective serotonin re-uptake inhibitor antidepressant (SSRIs): an analysis of the Spanish Pharmacovigilance database (abstract). Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2005; 97 (suppl 1): 106.
- Gómez-Ontañón E, García-Sáiz M, Rodríguez C, Fernández E, García M, Boada JN.
   Pramipexol-induced sudden onset of sleep attacks in a female with restless legs syndrome. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2007; 101 (Suppl.1): 110.

#### **Parkinsonismo**

PARKINSONISMO INDUCIDO POR FÁRMACOS: Análisis de las notificaciones de sospecha de RAD contenidas en la base de datos FEDRA (2000-2004)

Gómez-Ontañón E., \*Fernández-Quintana E, García-Sáiz MM., \*García M., Aldea A, Boada JN.

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. \*"Centro Regional de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias". Facultad de Medicina. La Laguna. Tenerife.

#### PARKINSONISMO INDUCIDO POR FÁRMACOS: EL CASO DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS).

E. Gómez-Ontañón, M. García-Sánchez, E. Fernández-Quintana, MM. García-Sáiz, JN Boada. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. \*Centro de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias. La Laguna. Tenerife.

OBJETIVOS: 1) Analizar las notificaciones de sospecha de reacciones adversas (RAD) contenidas en la base de datos del "Sistema Español de Farmacovigilancia" (FEDRA) referidas a sospecha de parkinsonismo inducido por ISRS; 2) Comparar su incidencia en esta base frente a otros fármacos habitualmente asociados a parkinsonismo (antidopaminérgicos); 3) Revisar la información de esta RAD contenida en las respectivas Fichas Técnicas de los ISRS; 4) Datos demográficos de pacientes, severidad y evolución del parkinsonismo.

MATERIAL Y MÉTODO: Búsqueda en FEDRA (2000-mayo 2004) de notificaciones de sospecha de RAD codificadas bajo el término "parkinsonismo/trastorno extrapiramidal" ("Diccionario de RAD) (OMS)"; Término preferente: 106.

RESULTADOS: ¿Qué dice la Ficha Técnica de los ISRS en relación con efectos "EXTRAPIRAMIDALES" del SNC"? Citalogram: Nada.

Fluoxetina: Temblor, acatisia, distonía, ataxia.

Fluvoxamina: Reacciones extrapiramidales, hipoquinesia,

temblores, ataxia.

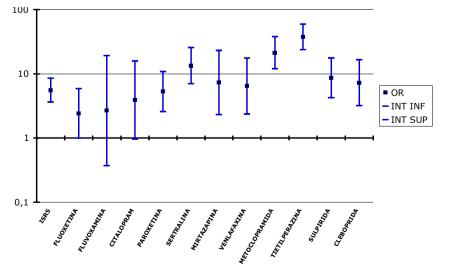
Paroxetina: Temblores.

Sertralina: Temblor, acatisia, distonía, ataxia.

parkinsonismo e ISRS, y la divergencia de información sobre este efecto en sus Fichas Técnicas, reclama un análisis más específico y completo para una posible Señal de Farmacovigilancia. La divergencia de información sobre esta RAD en las Fichas Técnicas debiera plantear la modificación de las mismas con vistas a incorporar dicha información.

	Total		ISRS	
RESULTADOS	N	%	N	%
N	166	-	26	16
Tarjeta amarilla	146	88	19	73
Mujeres	117	70	17	65
>65 años	77	46	17	65
Moderadas	102	61	23	88
Graves	8	5	1	4
Urgencias, ingreso o prolonga hospitalización	32	25	8	31
Curso temporal <10 días	75	45	7	27
Curso temporal >10 días	81	49	14	54
Mejoría tras suspender fármaco/s sospechoso	136	82	21	81

	N	OR	IC
Tietilperazina	23	37.2 7	23.66 – 58.71
Metoclopramida	13	21.2	11.90 – 37.80
Sulpirida	8	8.62	4.21 – 17.65
Cleboprida	6	7.23	3.18 – 16.44
ISRS	26	5.55	3.64 - 08.45
Citalopram	2	3.90	0.96 – 15.84
Fluoxetina	5	2.40	0.99 - 05.87
Fluvoxamina	1	2.67	0.37 – 19.17
Paroxetina	8	5.29	2.59 – 10.80
Sertralina	10	13.3	6.98 – 25.50
Otros N06Ax	9		
Mirtazapina	3	7.29	2.31 – 23.07
Venlafaxina	4	6.43	2.37 – 17.47



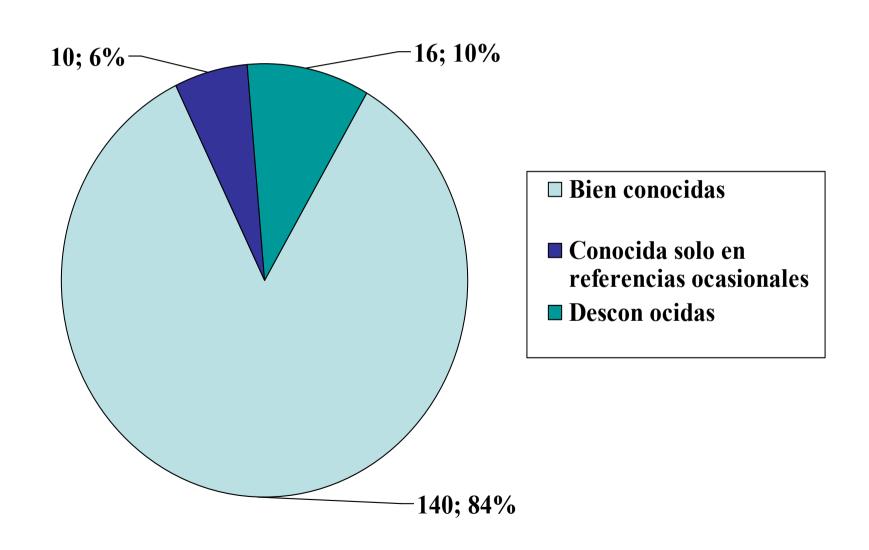
#### Hipótesis

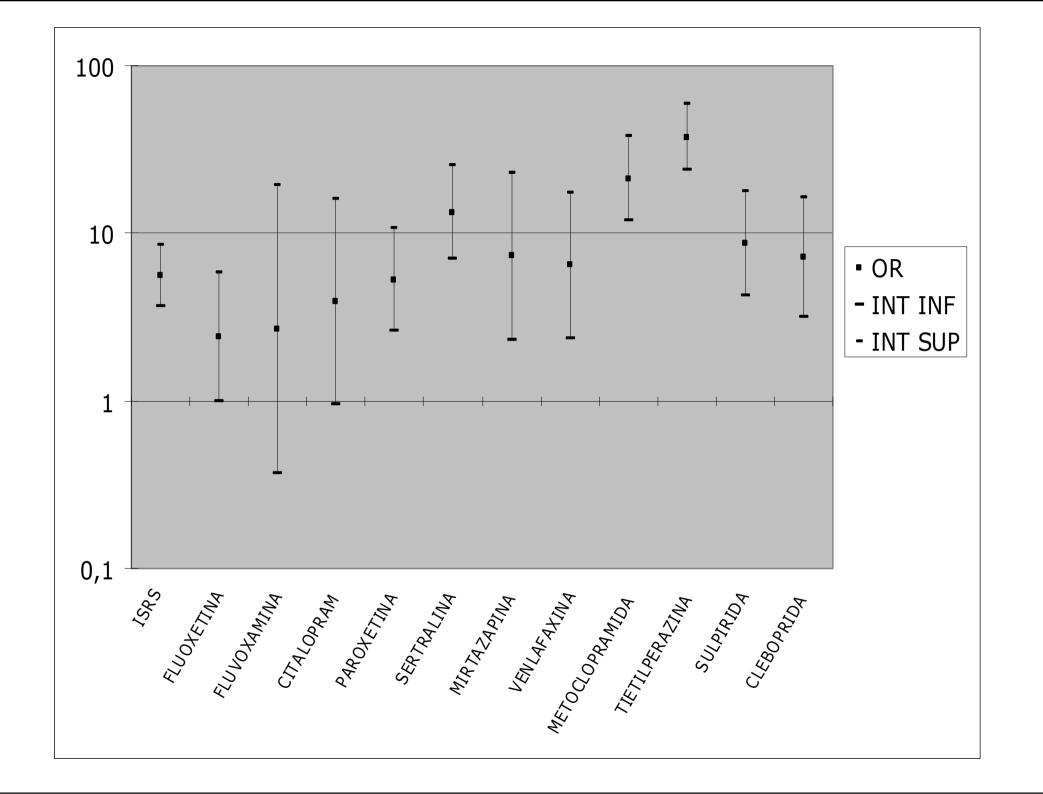
- Algunas RAD neurológicas (parkinsonismo) no están bien documentadas en literatura médica
- Las fichas técnicas de los productos carecen de información completa.

#### Objetivos

- Analizar las notificaciones contenidas FEDRA relativas a parkinsonismo por fármacos para:
  - Establecer fármacos implicados ⇒ identificar grupos o fármacos (ISRS); frecuencia relativa (OR).
  - Conocimiento previo de la RAD ⇒ FT, revisión literatura.
  - Poblaciones susceptibles ⇒ datos demográficos de los pacientes.
  - Pronóstico ⇒ severidad y evolución del parkinsonismo
- Identificar RAD no contenidas en las FT.

#### Conocimiento previo





## ¿Qué dicen las Ficha Técnicas de ISRS y otros fármacos en relación a "parkinsonismo" y otros "movimientos anormales"?

- Citalopram: nada.
- Fluoxetina: temblor, acatisia, distonía, ataxia.
- Fluvoxamina: reacciones extrapiramidales, hipoquinesia, temblores, ataxia.
- Paroxetina: temblores.
- Sertralina: temblor, acatisia, distonía, ataxia.
- Metoclopramida, clebopride, sulpiride, tietilperazina: incluyen término "Parkinsonismo".

- Hallamos un número significativo de casos para los que la asociación parkinsonismo-RAM es desconocida o conocida solo por referencias ocasionales sin que aparezca información en ficha técnica (ej.: VPA, ISRS, trimetazidina).
- Las fichas técnicas de estos fármacos debieran incorporar esta información.



#### SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO (SNM) POR

E. Gómez-Ontañón, M. García\*, MM. García-Sáiz, E. Fernández-Quintana\*, G. Requena, JN. Boada.

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

\*"Centro Regional de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias". La Laguna. Tenerife.



**PACIENTES Y MÉTODOS: Mujer de 47 años con** antecedentes de ACV isquémico, anemia ferropénica severa, trombocitosis, psicosis paranoide, esteatosis hepática. A tratamiento con aspirina 100 mg/día, risperidona 1 mg/día y hierro oral. Una semana antes del ingreso se sustituye risperidona por quetiapina (dosis inicial 200 mg/día) debido a descompensación del cuadro psiguiátrico y acatisia, añadiéndose clonazepam (1 mg/día) y zopiclona (7.5 mg/día). Dos días después, la paciente comienza a presentar fiebre (38° C), rigidez muscular, temblores generalizados, desorientación, confusión mental y obnubilación. Al ingreso se objetivan taquicardia sinusal e inestabilidad hemodinámica

**RESULTADOS:** Laboratorio: Hemograma: leucocitosis (15.000/mm3) y desviación izquierda. Bioquímica: CPK= 5.677 UI/L; sodio=153 mEq/L. LCR normal. Radiografía tórax: normal. ECG: taquicardia sinusal. TAC craneal: normal. Se suspendió quetiapina iniciándose tratamiento sintomático con reposición hidrolectrolítica y bromocriptina. La paciente evolucionó favorablemente con desaparición de la fiebre, estabilización hemodinámica, restablecimiento del sensorio, desaparición de rigidez y temblor, y normalización de parámetros analíticos. Según el algoritmo de Karch-Lasagna, el grado de imputabilidad de la reacción fue "probable". La reacción se comunicó mediante tarjeta amarilla al "Sistema Fenañol de Farmacovinilancia"

CONCLUSIONES: El SNM es una eventualidad a considerar en pacientes tratados con quetiapina. Son factores de riesgo para desarrollar dicho cuadro el sexo femenino, dosis iniciales altas y presencia de patología cerebral orgánica.

BIBLIOGRAFÍA:1) Farver DK. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotics. Expert Opin Drug Saf. 2003; 2(1):21-35. Solomons K. Quetiapine and neuroleptic malignant syndrome. Can J Psychiatry. 2002; 47(8):791. 2) Bourgeois JA, Babine S, Meyerovich M, Doyle J. A case of reuroleptic malignant syndrome with quetiapina. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002;14(1):87. 3) Stanley AK, Hunter J. Possible neuroleptic malignant syndrome with quetiapine. Br J Psychiatry. 2000; 176:497.



# Reacciones adversas por triptanes: análisis de 167 notificaciones de sospecha de reacción adversa comunicadas al "Sistema Español de Farmacovigilancia".

E. Gómez-Ontañón\*, E. Fernández-Quintana\*\*, MM. García-Sáiz, M. García\*\*, G. Requena, JN. Boada. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. Neurólogo y Farmacólogo Clínico.

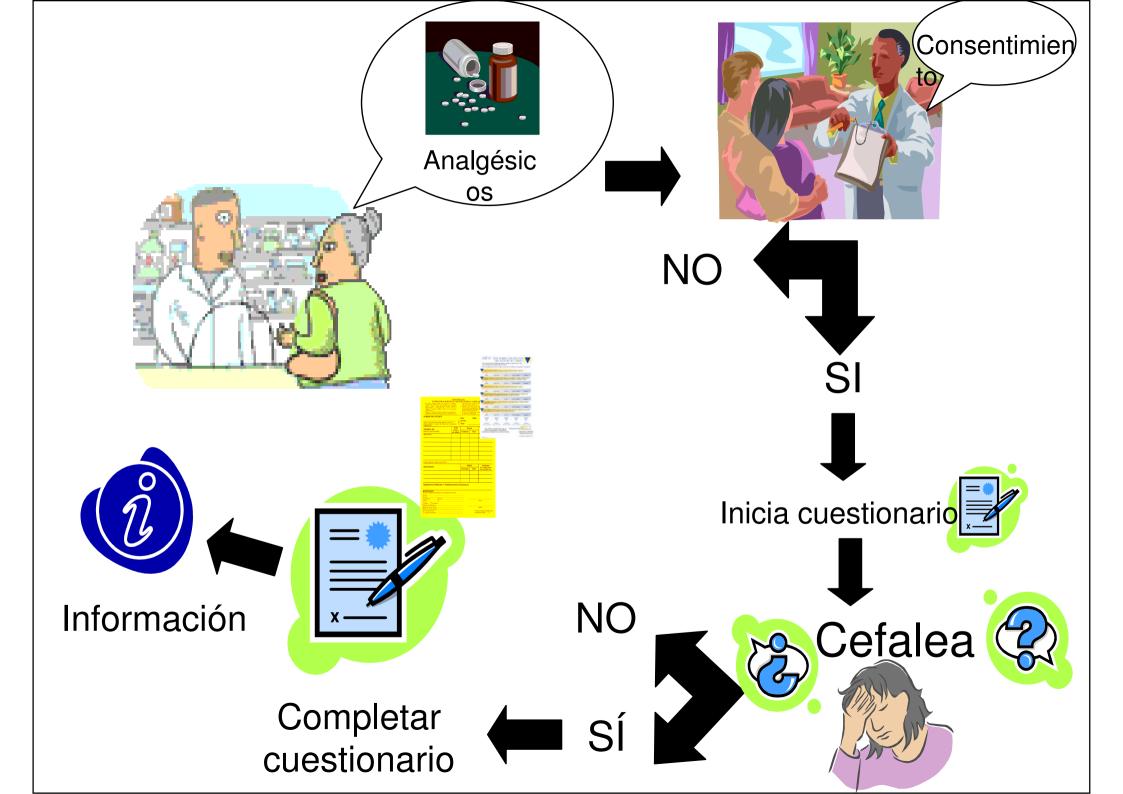
\*"Centro Regional de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias". Facultad de Medicina. La Laguna. Tenerife.

- El perfil de RAD sospechosas de ser provocadas por triptanes se corresponde con el de ensayos clínicos y fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas comercializadas en España.
- Existe una elevada proporción de RAD desconocidas y/o conocidas únicamente por referencias ocasionales.
- Se objetiva una baja notificación por parte de médicos especialistas, por lo que sería recomendable estimular la notificación espontánea mediante tarjeta amarilla de las sospechas de RAD.

#### **Estudio**

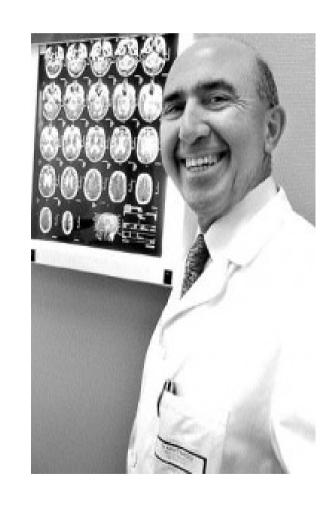


Estudio farmacoepidemiológico transversal, descriptivo, realizado en Oficinas de Farmacia de Tenerife, para evaluar el perfil de utilización de analgésicos y su seguridad en una población consumidora de estos fármacos para el tratamiento agudo del dolor de cabeza.



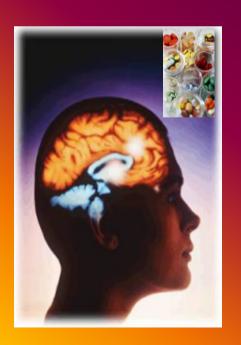
### Aportaciones de la neurología española en materia de FV

- Martí Massó JF, Carrera N, de la Puente E. Parkinsonism possibly caused by cinnarizine. Med Clin (Barc) 1985; 85(15):614-6.
- Martí Massó JF. Trimetazidineinduced parkinsonism. Neurologia. 2004; 19(7):392-5.
- Martí I, Martí Massó JF.
   Hemiballism due to sildenafil use. Neurology 2004; 63(3):534.



INTRODUCCIÓN: De la ineficacia y el nihilismo terapéutico a un tratamiento para las enfermedades neurológicas (La década del cerebro)

De un tratamiento para las enfermedades neurológicas a los problemas de seguridad relacionados con fármacos



Importancia de las RAM en Neurología

El problema de la infranotificación





Notificación al "Sistema Español de Farmacovigilancia" de las reacciones adversas por medicamentos comunicadas a la "LII Reunión Anual de la SEN" y de las publicadas en la revista "Neurología" entre 2000-2001.

Eugenio Gómez-Ontañón.

Médico Especialista en Neurología y Médico Adjunto del Servicio de Farmacología Clínica.

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS. Tenerife.** 

#### **Objetivos**

- Evaluar la frecuencia de comunicación de RAM al SEFV a través del "Sistema de Notificación Espontánea de Sospecha de Reacciones Adversas" (TA) por parte de los neurólogos:
  - Presentadas en la LII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN).
  - 2. Publicadas en la revista "Neurología" durante los años 2000-2001 (agosto).

#### Métodos

- Revisión de todas las comunicaciones orales y póster presentados a la "LII Reunión Anual de la SEN" y de todos los números de la revista "Neurología" publicados entre 2000-2001 (agosto).
- Selección de todos los casos referidos a RAM.
- Codificación y evaluación de RAM según protocolos del SEFV.
- Búsqueda en FEDRA, siguiendo diferentes criterios, al objeto de identificar que RAM habían sido comunicadas al SEFV.

#### Resultados

	Procedencia por hospitales	as
	3 Universitario 12 de Octubre (Madrid)	luci
	2 Gregorio Marañón (Madrid)	n
Miok	1 Fundación Jiménez Díaz (Madrid)	te
	1 General de Móstoles (Madrid)	
Infai	1 Ramón y Cajal (Madrid)	elas
migr	1 Sanatorio Nuestra Señora del Rosario	
Infai migr	(Madrid)	elas
migi	1 Marqués de Valdecilla (Santander)	
Enc	1 General Universitario (Valencia)	elas
	1 Francesc de Borja de Gandía (Valencia)	
Dicc	1 San Juan de Reus (Barcelona)	olac

- Ausencia total de notificación al SEFV a través de TA de las RAM inusuales o graves por neurólogos. En este sentido:
  - Deberían establecerse los motivos de dicha falta de notificación.
  - Deberían hacerse esfuerzos encaminados a aumentar el grado de compromiso de los neurólogos con el SEFV a fin de mejorar la eficiencia del sistema.
- Las buenas prácticas de publicación de RAM debieran incluir:
  - La referencia explícita de aplicación de algoritmos causalidad.
  - La referencia explícita de su notificación previa al SEFV.
  - La participación de un experto en FV en el comité de revisión editorial.

#### Directrices para cumplimentar las notificaciones de reacciones adversas<sup>1</sup> con vistas a su publicación

[Versión en español del artículo "Guidelines for submitting adverse event reports for publication", publicado simultáneamente en las revistas: Drug Safety 2007;30(5):367-373 y Pharmaco epidemiology and Drug Safety 2007;16:581-587].

William N. Kelly, <sup>1</sup> Felix M. Arellano, <sup>2,3</sup> Joanne Barnes, <sup>4</sup> Ulf Bergman, <sup>5</sup> Ralph I. Edwards, <sup>6</sup> Alina M. Fernandez, <sup>7</sup> Stephen B. Freedman, <sup>8</sup> David I. Goldsmith, <sup>9</sup> Kui A. Huang, <sup>10</sup> Judith K. Jones, <sup>11</sup> Rachel McLeay, <sup>12</sup> Nicholas Moore, <sup>13</sup> Rosie H. Stather, <sup>12</sup> Thierry Trenque, <sup>14</sup> William G. Troutman, <sup>15</sup> Eugene van Puijenbroek, <sup>16</sup> Frank Williams <sup>17</sup> y Robert P. Wise<sup>18</sup>

- William N. Kelly Consulting, Inc. Oldsmar, Florida, USA.
- Risk Management Resources, Bridgewater, New Jersey, USA.
- 3. Risk Management Resources, Zaragoza, Spain
- 4. University of Auckland, Auckland, New Zealand
- 5. Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
- Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden.
- TAP Pharmaceutical Products, Inc., Lake Forest, Illinois, USA
- 8. The Hospital of Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
- Goldsmith Pharmacovigilance and Systems, New York, New York, USA
- Pfizer Pharmaceuticals, New York, New York, USA.
- 11. The Degge Group, Ltd., Arlington, Virginia, USA
- 12. Wolfers Kluwer Health, Auckland, New Zealand
- Université Victor Segalen, Bordeaux, France.
- 4.4. Contro Hospitalizad Ini proiting Doing Conno.

DEMENCIA, PARKINSONISMO E INCONTINENCIA URINARIA SECUNDARIOS A LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE VALPROATO SÓDICO, REVERSIBLES TRAS SU RETIRADA.

E. Gómez-Ontañón, \*E. Fernández-Quintana, G. Requena, MM García-Sáiz, JN Boada.

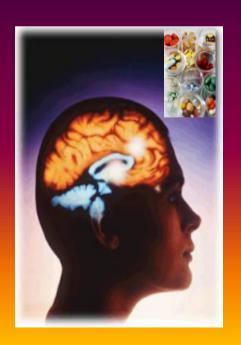
Servicio de Farmacología Clínica y \*Centro Regional de Farmacovigilancia de Canarias. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS. Tenerife.



Gómez-Ontañón E, Fernández-Quintana E, Requena G, García-Sáiz MM, Boada JN. Demencia, parkinsonismo e incontinencia urinaria secundarios a la administración crónica de valproato sódico, reversibles tras su retirada. Neurología 2001; 16 (10): 588. Neurología 2001; 16(10): 588.

INTRODUCCIÓN: De la ineficacia y el nihilismo terapéutico a un tratamiento para las enfermedades neurológicas (La década del cerebro)

De un tratamiento para las enfermedades neurológicas a los problemas de seguridad relacionados con fármacos



Importancia de las RAM en Neurología

El problema de la infranotificación

- Importancia contribución cuantitativa y cualitativa de las RAM en neurología.
- Mejorar acceso y actualizar contenido de las fuentes de información sobre seguridad.
- Promoción de estudios sobre seguridad de fármacos en asistencia neurológica.
- Promover la notificación de RAM.
- Propuestas.

#### **Agradecimientos:**

- MM. García-Sáiz
- E. Fernández-Quintana.
- M. García-Sanchez Colomer
- Consuelo Rodríguez.
- Carlos Boada.
- JN Boada.



Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de Canarias. Centro Regional de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias.