

Índice

1. Miastenia inducida por medicamentos
2. Lisdexanfetamina, (▼Elvanse®)
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

¡MUY IMPORTANTE!

CAMBIO DE LOS ENLACES DE NOTIFICACIÓN ELECTRÓNICA DE SOSPECHAS DE RAM

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,
Carmen Ibáñez Ruiz

Miastenia inducida por medicamentos

1

La miastenia gravis es una enfermedad de la unión neuromuscular que se manifiesta como debilidad muscular fluctuante que se intensifica con el uso repetido (fatiga), que evoluciona con remisiones y exacerbaciones. El 90% de los pacientes con miastenia tienen en algún momento síntomas óculo-bulbares. Tiene una incidencia muy baja, 8 a 10 casos por millón de habitantes y año¹ y con una prevalencia en nuestro medio de entre 22 a 42 casos por 100.000 habitantes². Es una enfermedad autoinmune y el diagnóstico se realiza por la clínica y por la presencia de autoanticuerpos. Más del 70% presentan anticuerpos frente al receptor de acetilcolina, el 1 al

10% frente a la quinasa específica muscular y el 1 al 3% frente a la proteína 4 asociada al receptor de lipoproteína. Un 10 a 15% son seronegativos con las pruebas estándar y el diagnóstico se realiza por pruebas neurofisiológicas y por la respuesta al tratamiento^{1,2}.

Para la elección del tratamiento y para el pronóstico del paciente parece importante clasificar a los pacientes atendiendo a las manifestaciones clínicas (ocular o no), el tipo de anticuerpos o su ausencia, el inicio de la enfermedad (temprana antes de los 50 años o tardía) y la coexistencia de timoma. Aproximadamente un 15% de los pacientes tienen otra enfermedad autoinmune (tiroiditis, lupus y artritis

Tabla 1. Medicamentos que contienen la miastenia gravis en contraindicación o en precauciones en la ficha técnica española

Medicamentos contraindicados
Benzodiazepinas: <i>flurazepam, midazolam, alprazolam, triazolam, ketazolam, lorazepam, lorazepam, diazepam, bromazepam, clorazepato, clobazam, zolpidem y zopiclona</i>
Antiespasmódicos urinarios: <i>tolterodina, fesoterodina, solifenazina, oxibutinina</i>
Alcaloides de la belladona: <i>butilescopolamina, escopolamina</i>
<i>Atropina y metacolina</i>
<i>Dicloverina</i>
<i>Magnesio</i>
Relajantes musculares de acción central: <i>metocarbamol</i>
Otros relajantes musculares de acción periférica: <i>toxina botulínica tipo A y B</i>
Polimixinas: <i>Colistimetato</i>
Macrólidos: <i>Telitromicina</i>
<i>Cloroquina</i>
Medicamentos a utilizar con precaución
Aminoglucósidos: <i>amikacina, gentamicina, tobramicina</i>
Macrólidos: <i>azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina</i>
Tetraciclinas: <i>tetraciclina, doxiciclina</i>
Quinolonas: <i>ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino</i>
Lincosamida: <i>clindamicina</i>
Antipalúdicos: <i>hidroxicloroquina</i>
Bloqueantes neuromusculares no depolarizantes: <i>atracurio, cisatracurio, rocuronio, vecuronio</i>
Bloqueante neuromuscular (análogo de acetilcolina): <i>suxametonio</i>
Anestésico hidrocarburo halogenado: <i>isoflurano</i>
Otros relajantes musculares de acción periférica: <i>toxina botulínica tipo A</i>
Betabloqueantes: <i>carteolol, timolol, propranolol</i>
Corticoides: <i>betametasona, deflazacort, dexametasona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, triamcinolona</i>
Antiagregantes: <i>dipiridamol (contrarresta el efecto anticolinesterásico de los inhibidores de la colinesterasa, agravando potencialmente la miastenia gravis)</i>
Antiarrítmicos: <i>disopiramida</i>
Opiáceos: <i>fentanilo, morfina, petidina</i>
Psicoléptico: <i>hidroxicina</i>
Antipsicótico tioxanteno: <i>zuclopentixol</i>
Antihistamínico piperazínico: <i>meclozina</i>
Contrastes iodados: <i>iobitridol, iodixanol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromida</i>

reumatoidea son las más frecuentes). También se ha descrito una mayor frecuencia de esclerosis lateral amiotrófica y de neuromielitis óptica en pacientes con miastenia gravis¹.

La crisis miasténica es el empeoramiento de la enfermedad que puede llegar a poner en peligro la vida del paciente, debido a la insuficiencia respiratoria causada por la debilidad del diafragma y de los músculos intercostales. Los pacientes deberán ser atendidos en la unidad de cuidados intensivos. Es importante distinguir la crisis miasténica de una crisis colinérgica por exceso de anticolinesterásicos. La causa más frecuente de crisis miasténica es una infección intercurrente³.

La relación de la miastenia gravis con los medicamentos es fundamentalmente de dos tipos, medicamentos que agravan o desencadenan una crisis miasténica y unos pocos medicamentos que sí parece que podrían inducir una miastenia gravis de novo.

MEDICAMENTOS QUE AGRAVAN LA MIASTENIA

Los medicamentos pueden bloquear la transmisión neuromuscular a nivel pre o postsináptico o simultáneamente en los dos niveles. Generalmente este bloqueo neuromuscular no tiene repercusión clínica excepto en la recuperación de la anestesia, en pacientes con miastenia gravis⁴ o cuando existen importantes trastornos electrolíticos como hiperkaliemia o hipocalcemia.

Los medicamentos que se administran antes, durante o después de la cirugía pueden retrasar la recuperación de la respiración espontánea. En ocasiones se produce una depresión respiratoria postquirúrgica dentro de un proceso de recuperación aparentemente normal, por interacción entre un medicamento y los relajantes musculares administrados durante la anestesia, fenómeno que se denomina recurarización. La depresión respiratoria posquirúrgica se produce con antibióticos como los aminoglucósidos (gentamicina, neomicina, kanamicina), polimixinas (polimixina B, colistina), tetraciclina, lincomicina y clindamicina. Otros medicamentos tienen contraindicado el uso en pacientes con miastenia gravis porque producen depresión respiratoria, es el caso de las benzodiacepinas y de los medicamentos con acción benzodiacepínica como el zolpidem y la zopiclona. En la tabla 1 están recogidos los principios activos que en el momento actual, en alguna de las

fichas técnicas de los medicamentos que contienen, aparece la miastenia gravis como contraindicación o como precaución y se ha utilizado para su elaboración el buscador por contenido de la ficha técnica del Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

La penicilamina no aparece en la tabla anterior a pesar de ser el medicamento con el que más casos de miastenia gravis se ha notificado en España. Es debido a que no tiene ficha técnica ni prospecto en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, aunque consultada la ficha técnica de medicamentos autorizados en países de nuestro entorno se comprueba que no aparece la miastenia gravis ni como

contraindicación ni como precaución, aunque sí como reacción adversa conocida.

Lo mismo ocurre con los inhibidores de muerte programada como el nivolumab, con el que están descritos tanto nuevos casos de miastenia gravis como empeoramiento de miastenia en pacientes con miastenia gravis, pero aún no se ha incorporado esta información a su ficha técnica. Con los denominados inhibidores de los puntos de control inmunitario, utilizados en varios tipos de cáncer, como el pembrolizumab, el nivolumab, el atezolizumab (recogida en su ficha técnica con frecuencia 4/6.000 pacientes), el avelumab y el ipilimumab (recogida en su ficha técnica), la miastenia gravis puede asociarse a cuadros de miositis y de miocarditis.

Tabla 2. Medicamentos con los que se han notificado espontáneamente en España miastenia gravis o disfunción de la unión neuromuscular

Órgano/subgrupo terapéutico/subgrupo farmacológico/principio activo	N
<i>Músculo-esquelético</i>	22
M03-relajantes musculares	14
M03A-periféricos	11
ROCURONIO	6
SUXAMETONIO	2
TOXINA BOTULINICA TIPO A	2
VECURONIO	1
M03B-centrales	3
TETRAZEPAM	3
M01-antiinflamatorios antirreumáticos	7
M01C-antirreumáticos específicos	6
PENICILAMINA	6
<i>Nervioso</i>	19
N01-anestésicos	10
N01B-locales	9
LEVOBUPIVACAINA	5
BUPIVACAINA	3
N05-psicolépticos	4
<i>Antineoplásicos e inmunomoduladores</i>	15
L04-inmunosupresores	10
L04A-inmunosupresores	10
ADALIMUMAB	4
ETANERCEPT	2
INFLIXIMAB	1
AZATIOPRINA	1
LENALIDOMIDA	1
ALEMTUZUMAB	1
L01-antineoplásicos	3
<i>Antiinfecciosos sistémicos</i>	14
J01-antibacterianos	8
J01F-macrólidos y lincosamidas	3
TELITROMICINA	2
J01C-betalactámicos y penicilinas	2
J01M-quinolonas	2
J07-vacunas	5
J07B-virales	3
J07A-bacterianas	2
<i>Cardiovascular</i>	13
C10-modificadores de lípidos	5
C08-bloqueantes de los canales de calcio	4
<i>Genitourinario</i>	3
<i>Tracto alimentario y metabolismo</i>	3
TOTAL	93

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE MIASTENIA GRAVIS

En España se han recibido 93 notificaciones que contengan términos incluidos en los términos de alto nivel del diccionario de términos médicos MedDRA (HLT) *Miastenia gravis* y *enfermedades relacionadas* o del HLT de *disfunción de la unión neuromuscular*, hasta el 21 de febrero de 2018. Se notifican en pacientes entre 14 meses y 88 años, la mitad con más de 53 años, en varones 45 (48%).

En 17 casos se notifica miastenia gravis en un paciente con antecedentes personales de miastenia gravis o se notifica empeoramiento de miastenia gravis, con edades entre 20 y 81 años, 11 de los 17 casos de empeoramiento se notifican en mujeres. En 54 casos se notifica miastenia sin que en la información proporcionada conste que el paciente tenía o había tenido previamente miastenia. El rango de edad es de 5 a 88 años, 27 de los 54 casos se notifican en varones. En 17 las manifestaciones fueron oculares, en 8 generalizadas, en 3 bulbares y en 26 no se especificaba.

En 20 casos se notifica bloqueo neuromuscular o recurarización. Cuatro se notifican en niños entre 14 meses y 12 años, 6 en mayores de 65 años y 10 en adultos, en 12 la reacción se produjo en un varón.

En la tabla 2 se recogen los medicamentos con los que se han notificado miastenia gravis o bloqueo neuromuscular y se han agrupado

según la clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud. Todas las notificaciones en las que es sospechoso un medicamento anestésico o un relajante muscular periférico corresponden a bloqueos neuromusculares prolongados o recurarizaciones. En ninguna figura que el paciente presentara miastenia gravis o tuviera antecedentes de miastenia gravis.

Los tres casos notificados con tetrazepam son cuadros de miastenia gravis, dos generalizada y uno con afectación bulbar sin que figure el antecedente personal de miastenia gravis en ninguno de ellos. El tetrazepam se comercializaba en España con el nombre de Myolastan® y se revocó su autorización en octubre de 2013.

Con penicilamina se han notificado en España 6 casos, entre 26 y 58 años, 5 en mujeres. En 3 casos la indicación era artritis reumatoidea, en uno esclerosis sistémica, en uno enfermedad de Wilson y en el sexto caso figura como antecedentes que el paciente tenía poliartralgias e hipertensión pulmonar. Con inmunosupresores se han notificado 10 casos, con el que más frecuentemente se han notificado casos dentro de este grupo es con el adalimumab.

Los listados de medicamentos que se tienen que utilizar con precaución y los de los que no se deben utilizar varían en su contenido dependiendo de las fuentes consultadas. Los que se recogen en esta revisión se fundamentan en los documentos

Bibliografía

1. Gilhus N.E. Myasthenia Gravis. N Engl J Med 2016; 375:2570-81.
2. Aragonès J.M. et al. Prevalencia de miastenia gravis en la comarca de Osona (Barcelona, Cataluña). Neurología 2017; 32(1):1- 5.
3. Bryan H. Myasthenia Gravis. En Kellerman R.D. Bope E.T. Edward T. Conn's Current Therapy. Saunders 2018, 684-688.
4. S. Lammens S. Eymard B. y Plaud B. Anestesia y miastenia. En Anestesia-Reanimación 2010; 36 (3): 1-9, Elsevier Masson SAS 2010.
5. Summary of Product Characteristics of Penicillamine in <https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=%22Penicillamine%22>. Consultado el 28/02/2018

oficiales de ficha técnica y prospecto de los medicamentos autorizados en España y se ha utilizado para su elaboración la aplicación del Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS.

Las discrepancias o la no inclusión de medicamentos que aparecen en otras listas se puede deber a que el medicamento no tenga ficha técnica en la web o a que los distintos medicamentos autorizados con el mismo principio activo no tengan armonizada la ficha técnica o a que no se haya incorporado esa información.

Ninguna lista puede ser exhaustiva y su actualización depende en gran medida de las notificaciones que se van recibiendo de esta reacción adversa.

Lisdexanfetamina, (▼ Elvanse®)

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos neurobiológicos más frecuentes en la infancia; se estima que su prevalencia en edad escolar es del 5,29% de los niños, en muchos casos (60-80%) se mantiene durante la adolescencia y los síntomas pueden continuar en la edad adulta¹.

Se caracteriza por niveles no apropiados de inatención, hiperactividad y/o impulsividad, que pueden afectar negativamente a todas las áreas de la vida. En general se acepta que el tratamiento multimodal es el más recomendable en el TDAH, lo que engloba la aproximación

farmacológica y psicológica (psicoeducativa, conductual y académica). El plan de tratamiento debe diseñarse de manera individualizada, con objeto de disminuir el impacto negativo del trastorno y teniendo en cuenta las necesidades del niño y de su familia¹.

En el momento actual en España hay cuatro principios activos autorizados para el tratamiento del TDAH a partir de los 6 años de edad. Entre los medicamentos estimulantes, tradicionalmente los más utilizados, están disponibles el metilfenidato y la lisdexanfetamina (desde 2014), y entre los no estimulantes la

atomoxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina) y la guanfacina (agente adrenérgico alfa_{2A}). Metilfenidato y atomoxetina están autorizados como primera línea de tratamiento y lisdexanfetamina y guanfacina en segunda línea.

La lisdexanfetamina dimesilato (▼ Elvanse®) se autorizó el 18/06/2013 y su comercialización efectiva se produjo en Abril de 2014. En su ficha técnica figura que está indicada cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada. Se hace hincapié en que debe utilizarse bajo la supervisión de