

# Delamanid y alteraciones del sueño en pediatría: posible riesgo según la OMS

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (PIDM) informa del posible riesgo de alteraciones del sueño y alucinaciones en niños menores de 12 años

tratados con delamanid en casos de tuberculosis multi-resistente a otros antiinfecciosos.

La actividad de farmacovigilancia es basa en la colaboración internacional. El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (PIDM, por sus siglas en inglés) reúne información de más de 170 países que participan voluntariamente en el programa desde los años 60 del siglo XX. Este programa de la OMS, con su dirección de farmacovigilancia en Ginebra, Suiza, dispone de un centro coordinador ubicado en Uppsala, Suecia, conocido como UMC, *Uppsala Monitoring Centre*. La dirección de farmacovigilancia de la OMS dispone desde 2003 de un comité de farmacovigilancia con expertos internacionales, que asesora en temas de seguridad de medicamentos: el *WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP)* (<https://www.who.int/groups/ACSoMP>).

El UMC administra la base de datos global VigiBase, que incluye más de 36 millones de casos de sospechas de reacciones adversas (RAM), y dispone de un equipo técnico de detección de señales de nuevos riesgos, con asesores externos.

Por otro lado, conviene recordar que la tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium*

*tuberculosis* y puede presentarse clínicamente como infección de tuberculosis o enfermedad de tuberculosis. La tuberculosis es un problema de salud global y una de las principales causas de muerte infecciosa, con una mortalidad estimada en 2021 de 1,6 millones en todo el mundo (OMS, 2024). Además, del total de incidencia mundial estimada de tuberculosis (10,6 millones de personas cada año), el 11% se produce en niños. Entre 2019 y 2020 se observó una disminución en las notificaciones de tuberculosis debido a la pandemia de COVID-19. Pero la tuberculosis constituye un desafío mundial para la salud pública, incluida la tuberculosis multirresistente (TB-MDR), pues se estima que entre 25 000 y 32 000 niños desarrollan TB-MDR (incluida tuberculosis resistente a la rifampicina o TB-RR) anualmente, con una tasa de mortalidad del 21 % en esa población.

Delamanid está indicado para el tratamiento de la TB-MDR o TB-RR en adultos y niños (que pesen al menos 3 kg). Según las recomendaciones de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, delamanid puede incluirse en el tratamiento de la TB-MDR/RR en pacientes pediátricos de todas las edades.

La base de datos mundial de la OMS, VigiBase, se utilizó para analizar casos de trastornos del sueño y alucinaciones en niños y adolescentes en combinación con delamanid, siguiendo la recomendación del comité ACSoMP. En octubre de 2021, el ACSoMP recomendó que el UMC, en colaboración con otros expertos relevantes, realizara una investigación en profundidad. El resultado de la evaluación del UMC, se presentó en la reunión del ACSoMP en diciembre de 2022 para su discusión. En total se identificaron 16 casos con un rango de edad entre 3 a 13 años, 15 de los cuales (el 94%) fueron descritos como graves. Nueve notificaciones (56 %) formaron parte de un ensayo clínico. Ocho casos (50 %) recibieron delamanid como profilaxis y cinco (42 %) recibieron delamanid como tratamiento.

Los trastornos del sueño son comunes en los niños y difíciles de distinguir de los efectos secundarios de los medicamentos. En la serie de casos analizada, la asociación entre los trastornos del sueño (pero no las alucinaciones aisladas) y el uso de delamanid indicaba una posible relación.

Los “trastornos del sueño” y las “alucinaciones” se agrugaron en 2018, en

la Unión Europea, en la ficha técnica o resumen de las características del medicamento (SmPC, por sus siglas en inglés) con delamanid durante el periodo de esta evaluación. En la clasificación de órganos del sistema, los trastornos psiquiátricos “Trastornos y alteraciones del sueño”, incluido el “insomnio”, figuran como frecuencia muy común y las “alucinaciones” figuran como frecuencia común.

Se espera que los eventos adversos notificados en una población pediátrica sean los mismos que los de los adultos. Sin embargo, en el análisis de desproporcionalidad estratificado por edad de los “trastornos del sueño y alucinaciones” que se muestra aquí, el único grupo de edad que mostró notificaciones de casos desproporcionados positivos estadísticamente significativos fue el de 2 a 11 años, y estos comprendieron la mayoría de las notificaciones en la serie de casos. De manera similar, se ha informado que la incidencia de alucinaciones es del 5,4 % en pacientes pediátricos, en comparación con la incidencia del 1 % observada en adultos. Además, en esta serie de casos, una gran cantidad de notificaciones procedían de estudios clínicos, lo que puede haber provocado un estímulo en la presentación de notificaciones que puede afectar los cálculos de desproporcionalidad.

## CONCLUSIÓN DE LA SEÑAL DE LA OMS

Los trastornos del sueño son comunes en los niños y difíciles de distinguir de los efectos secundarios de los medicamentos. Sin embargo, la asociación entre los trastornos del sueño (pero no las alucinaciones aisladas) y el uso de delamanid indica una posible relación causa-efecto, respaldada por nuevas exposiciones, aunque las nuevas exposiciones fueron negativas. Los cálculos de desproporcionalidad destacan el grupo de edad de 2 a 11 años, pero la interpretación de la desproporcionalidad debe hacerse con cautela teniendo en cuenta factores como medicamentos concomitantes, incidencia de antecedentes y notificación estimulada.

## RECOMENDACIONES

En línea con los resultados de la evaluación de esta “señal” de nuevos riesgos, se recomienda que se actualice la ficha técnica del medicamento Delyba® en España, en línea con el texto actualizado en febrero de 2024 que existe en la web de la EMA (EMA, 2024).

En esa actualización podemos leer lo siguiente, en la sección **4.8 Reac-**

**ciones adversas:** se describen como RAM “frecuentes” las “alucinaciones”, como serían alucinación auditiva, alucinación visual, alucinación táctil, alucinación mixta, alucinación hipnópica, alucinación hipnagógica.

Asimismo, se añade este texto sobre RAM en pacientes pediátricos (EMA, 2024):

### **Población pediátrica**

*Sobre la base de un estudio (ver sección 5.1) realizado en 37 pacientes pediátricos de 0 a 17 años, se prevé que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños será la misma que en los adultos.*

*Se han notificado casos de alucinaciones, predominantemente en la población pediátrica, después de la autorización de comercialización. La incidencia de alucinaciones en los ensayos clínicos fue frecuente en niños (5,4 %) y adultos (1 %).*

*Se han notificado casos de pesadillas, predominantemente en la población pediátrica, después de la autorización de comercialización.*

## Referencias

**European Medicines Agency (EMA).** ▼Delyba®: EPAR - Product Information. 2024. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/delyba-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/delyba-epar-product-information_es.pdf) (consultado a 2 de julio de 2024).

**Organización Mundial de la Salud (OMS).** Signal. A review of Delamanid and paediatric sleep disorders and hallucinations. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2024; No. 1: 13-30. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375843/9789240088825-eng.pdf?sequence=1> (consultado a 2 de julio de 2024).

# Información importante

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) o de un ciudadano, de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente o familiar (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013

de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 152 países.

## ¿Qué notificar? Se deben notificar las sospechas de RAM:

- **Con medicamentos autorizados**, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS.

- **Principalmente las RAM 'graves'** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o RAM 'inesperadas' de cualquier medicamento

- **Con medicamentos de 'seguimiento adicional'** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con "triángulo negro" en la web de la AEMPS: [https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento\\_adicional.htm#lista\\_europea](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea)

- Las que sean consecuencia de **'errores de medicación'**, que ocasionen daño en el paciente;

- Las originadas por **'interacciones'** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

## ¿Cómo notificar?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

MÉTODO electrónico: desde el 15 de enero de 2013 se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

## ¿Dónde conseguir tarjetas amarillas?

En Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.farmaceuticos.com> y <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/directorio-de-centros-autonomicos-del-sistema-espanol-de-medicamentos-de-uso-humano-sefv-h/>.

## ¿Dónde consultar las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es>, seleccionando "**CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos**", se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT PLUS.

**NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.**