



Boletín de

Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº83

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Relación beneficio/riesgo del tratamiento farmacológico de la demencia.

Bifosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur

Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de su seguridad (▼). Información para profesionales sanitarios.

Notas de seguridad.

Edita: Generalitat. Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2013
ISSN: 1989-581X
Título abreviado: Bol. farmacovigil. Comunitat Valencia.
Diseño y Maquetación: Editorial MIC.
Depósito Legal:
Imprime:

Consultas: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>
Comentarios y sugerencias: terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es
Suscripciones: <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

Elabora:

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Con la supervisión del Comité de Redacción del Boletín de Farmacovigilancia, constituido por:

Editor Jefe. Trillo Mata, José Luís. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Editor Jefe. Usó Talamantes, Ruth. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Coordinador. Gomar Fayos, Josefa. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Company Lladró, M^a Jesús. Centro Salud Torrent II
Comité editorial. D'Ocón Navaza, Pilar. Facultad de Farmacia Universidad de Valencia
Comité editorial. Franco Donat, Mercedes. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. González Gregori, Rebeca. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Grau Rubio, M^a Antonia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Hernández Fernández de Rojas, M^a Dolores. Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Comité editorial. Horga de la Parte, José Fco. Hospital General Universitario Alicante
Comité editorial. López Briz, Eduardo. Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Comité editorial. Muelas Tirado, Julio. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios
Comité editorial. Palop Larrea, Vicente. Hospital Universitario de La Ribera
Comité editorial. Romeu Climent, Jose Enrique. Hospital Universitario de La Ribera
Comité editorial. Rubio Gomis, Elena. Consorcio Hospital General Universitario Valencia
Comité editorial. San Martín Ciges, M^a Dolores. Servicio Farmacéutico Área de Salud-Dp. de Requena
Comité editorial. Sanahuja Santafé, M^a Amparo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera
Comité editorial. Sanz Roda, Ana. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Relación beneficio/riesgo del tratamiento farmacológico de la demencia.

Mara Sempere Manuel¹, Patricia Roth Damas², *Vicente Palop Larrea³

¹ Médico residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Algemesí

² Médico residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Benifaio.

³ Especialista en Medicina de Familia. Subdirector Médico Asistencial. Departamento de La Ribera.

* e-mail para correspondencia: vpalop@hospital.ribera.com

Recibido el 9 de julio y aceptado el 22 de agosto de 2013.

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses

Resumen

El artículo tiene como objetivo clarificar las evidencias disponibles sobre la eficacia del tratamiento farmacológico de la demencia así como de los efectos adversos derivados del uso de estos medicamentos. Para ello se han revisado tanto guías de práctica clínica, como metaanálisis, bases de datos sobre efectos adversos y artículos científicos sobre este tema.

Summary

The article aims to clarify the available evidence on the effectiveness of treatment of this disease and the adverse effects from the use of these drugs. Have also been revised for both clinical practice guideline, metaanalysis, databases on adverse effects and scientific articles of this topic.

Términos MeSH: Dementia, Drug Evaluation, Drug Toxicity, Adverse effects, Cost-Benefit Analysis

La demencia es una enfermedad degenerativa con una elevada prevalencia en nuestro país, que oscila entre el 5 y el 14.9% en la población mayor de 65 años⁽¹⁾. El tipo de demencia más frecuente parece ser la enfermedad de Alzheimer (EA) (60-70% de los casos) seguida de la demencia vascular (12.5%-25%)⁽²⁾, aunque existe discusión en la prevalencia de casos mixtos (alrededor de un 10%). Dado que se trata de una enfermedad con alta prevalencia e incidencia y con gran consumo de recursos es de vital importancia realizar un abordaje correcto.

Relevancia del abordaje clínico de la demencia

Pese a que hay debate sobre cuál es la mejor opción terapéutica, ofrecer al paciente las mejores condiciones sociales parece ser la clave, así pues, la figura de un cuidador adecuado es indispensable. No obstante, desde hace ya más de 50 años el tratamiento de la demencia ha sido fundamentalmente farmacológico con diferentes medicamentos como citicolina, extracto de Ginkgo biloba, nimodipino, vitamina E, pentoxifilina... Sin embargo, en los últimos años numerosas publicaciones alertan de las posibles consecuencias que conlleva su uso⁽³⁻⁴⁾. Muchos fármacos que se han utilizado masivamente en el pasado han quedado en desuso por la falta de una eficacia demostrada y sobre todo por la aparición de nuevos fármacos como los anticolinesterásicos (IACE).

Se debe tener presente que el empleo de fármacos en el tratamiento de la demencia está cuestionado ya que supone un gran coste directo (ver tabla 1 y 2) e indirecto (efectos adversos de los medicamentos, coste moral si se proporciona tratamiento poco efectivo, coste-utilidad al prestar excesiva atención al tratamiento farmacológico frente al no farmacológico...) y hay pocos datos sobre su relevancia clínica. La demencia es un problema de gran magnitud por el deterioro que implica para la persona enferma, la dedicación que precisa por parte de los que le cuidan, el impacto familiar y la escasez de recursos terapéuticos eficaces. El tratamiento farmacológico sigue estando sometido a debate, ya que su impacto en la situación global de los pacientes es modesto y se ha puesto en duda su coste-efectividad⁽⁵⁾.

En la Comunitat Valenciana el gasto económico total en fármacos para el tratamiento de la demencia referido sólo a IACE (donepezilo, rivastigmina, galantamina) y memantina ha supuesto en los últimos nueve años (2004-2012) 263.513.629,85 euros, con un incremento gradual, que ha ido desde 18.455.585,01 euros en 2005 hasta 34.663.580,91 euros en 2012. En la tabla 1 se especifica el consumo de estos fármacos en dosis diaria definida por mil habitantes (DHD) y por día, por recetas, envases y coste medio en 2012⁽⁶⁾. En la tabla 2 se recogen DHD y coste de los últimos 9 años, desde 2004 a 2012. Llama la atención este gasto tan elevado en medicamentos de dudoso impacto clínico.

Por todo esto, parece necesario realizar un abordaje integral de la persona con demencia aplicando también tratamiento no farmacológico. En cuanto a los medicamentos, es necesario realizar una prescripción prudente y circunscrita a las situaciones en las que exista una indicación clara, a la dosis mínima eficaz y reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Tratamiento farmacológico

Los tratamientos empleados para tratar la demencia se recogen en la tabla 2. Tanto la Guía de Práctica Clínica del SNS⁽⁷⁾ como la guía NICE para la demencia⁽⁸⁾ y las últimas revisiones del UptoDate^{(3),(9)} recomiendan utilizar un IACE durante 2-4 semanas en la demencia leve y moderada (MMSE 10-26) y evaluar posteriormente su efecto. La guía NICE insiste en que se debe continuar solo cuando se considere que está mejorando los síntomas cognitivos, síntomas generales, funcionales o de comportamiento, y si no es así, retirar el fármaco.

Para poder realizar una correcta prescripción de un fármaco para el tratamiento de la demencia, como en el resto de enfermedades, no solamente se debe conocer su mecanismo de acción y su eficacia sino también sus efectos adversos. En un reciente metaanálisis se sugería que era necesario tratar a 12 pacientes con un IACE para que un paciente tuviese una ligera mejoría y para que uno sufriese un efecto adverso⁽¹⁰⁾. Una revisión sistemática de 2008⁽¹¹⁾ concluye que los

pacientes en tratamiento con IACE, pese a que mejoran globalmente de la demencia esta es clínicamente marginal aunque estadísticamente significativa, lo que obliga a tener presente los efectos adversos de estos fármacos, la relación beneficio-riesgo y el coste.

Efectos adversos de los fármacos empleados en la demencia

Los medicamentos más empleados en la demencia tienen efectos secundarios frecuentes sobre diferentes órganos y sistemas. En la tabla 4 se describen de forma esquemática.

Llama la atención que tras la publicación de alertas de las agencias reguladoras de seguridad del medicamento sobre la toxicidad de alguno de estos fármacos no exista una respuesta en la disminución del consumo. Un buen ejemplo de ello es lo que ha sucedido con la galantamina; la AEMPS en 2005 publicó dos alertas sobre incremento de la mortalidad en pacien-

Tabla 1. Coste y consumo correspondientes a la prescripción de anticolinesterásicos y memantina en la Comunitat Valenciana en el año 2012.

Fármaco	DHD	Coste (€)	Núm. envases (miles)	Coste medio** (€)
Donepezilo*	2,11	7.282.953,66	104.609	69,62
Rivastigmina*	1,13	10.462.237,89	66.670	156,93
Galantamina*	1,80	4.208.945,50	53.713	78,36
Memantina	2,20	12.709.443,86	67.698	187,74

* IACE:fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa;**Coste medio: coste/ núm. Envases.

† Datos de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana

Tabla 2. Evolución del consumo de los anticolinérgicos y de la memantina en dosis diaria definida por 1000 habitantes y por día y coste en euros en la Comunitat Valenciana a través del Sistema Nacional de Salud. Años 2004 al 2012⁽⁶⁾

Años	UC*	Fármacos			
		Donepezilo	Galantamina	Memantina	Rivastigmina
2004	DHD†	1,27	0,37	0,64	
	Coste (€)	7.663.374,54	3.067.112,49	5.477.778,47	
2005	DHD	1,43	0,48	0,04	0,7
	Coste (€)	8.361.208,80	3.789.530,85	233.935,01	6.070.910,35
2006	DHD	1,55	0,55	0,1	0,75
	Coste (€)	976.817,94	4.335.918,97	683.295,50	6.790.122,14
2007	DHD	1,64	0,47	0,57	1,04
	Coste (€)	9.597.187,98	5.089.751,63	3.644.797,20	7.864.160,97
2008	DHD	1,79	0,4	1,36	1,17
	Coste (€)	10.607.146,20	6.161.661,15	8.826.733,68	9.316.178,57
2009	DHD	1,79	0,28	1,31	1,27
	Coste (€)	10.676.379,36	6.145.310,20	8.628.271,40	9.621.153,68
2010	DHD	1,93	1,05	1,62	1,5
	Coste (€)	10.935.493,24	6.134.757,81	10.128.257,69	10.277.026,55
2011	DHD	2	1,18	2,04	1,66
	Coste (€)	10.886.879,91	5.794.090,69	12.439.708,10	10.625.097,87
2012	DHD	2,11	1,13	2,2	1,8
	Coste (€)	7.282.953,66	4.208.945,50	12.709.443,86	10.462.237,89

* UC: unidad de consumo; † DHD: dosis diaria definida por 1000 habitantes y día. Datos de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana

tes en tratamiento con galantamina para la demencia vascular o mixta; sin embargo tras esta alerta ha habido un incremento de su consumo del 273% en la Comunidad Valenciana (2,65 DHD en 2005 frente a 7,24 DHD en 2012)⁽⁶⁾.

En la práctica clínica, a muchos pacientes con demencia (EA moderada-grave) que no responden al tratamiento con un solo fármaco se les prescribe la asociación memantina más un IACE, cuya eficacia se ha puesto en entredicho, su uso es motivo de controversia y frecuentemente incrementa el riesgo de reacciones adversas⁽¹²⁾.

Interacciones de los fármacos empleados en la demencia

Estos fármacos pueden interactuar con frecuencia con otros medicamentos y producir efectos adversos inesperados. Dado que normalmente se utilizan en pacientes polimedcados es necesario tener presente es-

tas interacciones y sobre todo las que tienen repercusión clínica negativa. Fármacos empleados con mucha frecuencia en el tratamiento de problemas de salud habituales en ancianos, como la oxibutinina y tolterodina en la incontinencia urinaria, interactúan con los IACE dando lugar en ocasiones a una retención aguda de orina. Además la galantamina probablemente también lo hace con amitriptilina, fluoxetina, fluvoexamina, ketoconazol, paroxetina y quinidina⁽¹⁴⁾.

La memantina interactúa con fármacos con efectos anticolinérgicos o colinérgicos, L-dopa, agonistas dopaminérgicos y baclofeno. Además, se debe evitar el uso simultáneo de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis. Otros principios activos, como ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interactúen con la memantina lo que comporta un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos de ésta. Cuando se administran juntos memantina con hidroclorotiazida existe la posibilidad de que se pro-

Tabla 3: Tratamientos propuestos para el tratamiento de la demencia

Grupo terapéutico	Principios activos	Aprobado para demencia	Eficacia demostrada en demencia
N06BX.- Otros psicoestimulantes y nootrópicos	Citicolina	No	No ³
A11HA Otros preparados de vitaminas, monofármacos	Vitamina E	No	Existen pruebas limitadas. Altas dosis se ha asociado con un aumento en la mortalidad por todas las Causas. No se recomienda ⁽³⁾
G.03. Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital	Terapia hormonal sustitutiva	No	No. Aumentan el riesgo de demencia en pacientes de bajo riesgo. ⁽³⁾
C10AA Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa	Estatinas	No	No. En investigación. ⁽³⁾
A11. Vitaminas	Vitaminas del grupo B	No	No si no existe déficit ⁽³⁾
C10AX Otros agentes modificadores de los lípidos	Omega-3	No	No ⁽³⁾
N06D. Fármacos antidemencia	Extractos de ginkgo	Sí	Dudosa. Existe variabilidad las dosis y contenido de extractos de hierbas ⁽³⁾
N06D. Fármacos antidemencia	Donepezilo	Sí	Sí. Puede ser beneficioso en pacientes con AD inicial, Datos son limitados ⁽⁶⁾
N06D. Fármacos antidemencia	Rivastigmina		Sí. Eficacia similar a donepezilo ⁽³⁾
N06D. Fármacos antidemencia	Galantamina		Sí. Los beneficios cognitivos se han mantenido un máximo de 36 meses ⁽³⁾
N06D. Fármacos antidemencia	Memantina		Sí. Beneficios modestos en pacientes con EA de moderada a grave. No útil en EA leve ⁽⁶⁾ .

Tabla 4. Efectos secundarios de los medicamentos empleados para la demencia en órganos y sistemas 14-17.

Aparatos y sistemas	Fármacos			
	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Cardiovascular	Comunes: hipertensión(3%) síncope (2%)	Comunes: síncope		Comunes: Hipertensión(4%) hipoten- sión(2%)
	Graves: bloqueo auriculo ventri- cular torsada de pointes	Graves: arritmias (0.1-1%), dolor precordial (0.1-1%)	Graves: arritmias (2%-3%) Insuficiencia cardíaca	
Respiratorio		Graves: broncoespasmo(0.1%-1%), disnea (0.1%-1%)		Comunes: IVRS* (4%),
Digestivo	Comunes: diarrea(5-15%) anorexia(2-8%) náuseas (3-19%) vómitos (3-9%) pérdida de peso(3-5%)	Comunes: diarrea (5%-6%) pérdida del apetito (3%-6%) náuseas (5%-12%) vómitos (5%-10%) dispepsia dolor abdominal	Comunes: diarrea (6-12%) pérdida de apetito (7%-9%) náuseas (1-24%) vómitos (6-13%) pérdida de peso(5-7%)	Comunes: aumento de transaminasas
	Graves: hemorragiadigestiva(1%)	Graves: úlceras gástrica pancreatitis (0.1%-1%)	Graves: perforación esofágica	Graves: hepatitis
Osteomuscular	Comunes: Calambres(3%-8%). Aumento de CK† (3%)			Comunes: dolor de espalda (3%)
Neurológico	Comunes: Astenia (1-2%) mareo (2-8%) cefalea(3-4%) insomnio (2%-4%) somnia (1-2%)	Comunes: ansiedad, depresión,	Comunes: mareo (1%-9%) dolor de cabeza (8%)	Comunes: confusión(6%) mareo(5-7%) dolor de cabeza (6%) alteración de la marcha somnia
		Graves: ACV‡ (0.1%-1%) AIT§ Delirium (0.1%-1%)		Graves: ACV‡ S. Neuroléptico maligno AIT§(≥1%) convulsiones
Renal		Infección urinaria(2%5%)		Graves: IRA¶
Piel			Reacciones locales	
Otros	Equimosis (4-5%) Fatiga (1%-8%)	caídas (6%-8%) deshidratación (1%) síntomas extrapiramidales	Astenia trombocitopenia muerte	dolor (3%) S.Stevens-Johnson, TVP*

* IVRS: infección de vías respiratorias superiores;† CK: creatinina;‡ ACV: accidente cerebrovascular,
§ AIT: accidente isquémico transitorio; ¶ IRA: insuficiencia renal aguda; ** TVP: trombosis venosa profunda

duzca una disminución en los niveles séricos de este diurético⁽¹⁶⁾.

Es interesante recordar que, debido a las interacciones con repercusión clínica, el uso concomitante de algunos fármacos está contraindicado, como es el caso de rivastigmina con metoclopramida y el de donepezilo con succinilcolina.⁽¹⁴⁾

Tratamiento no farmacológico

Es necesario un abordaje global de las demencias que incluya además de las medidas farmacológicas oportunas un adecuado abordaje no farmacológico e identificar y tratar las comorbilidades. A continuación se

describen las intervenciones no farmacológicas en la demencia de mayor impacto con el grado de recomendación: a) apoyo a cuidadores (retrasan la institucionalización), con grado de recomendación A⁽¹⁸⁾; b) programas de estimulación cognitiva individuales y grupales (eficaces en la EA leve o moderada), con grado de recomendación B⁽¹⁹⁾; c) terapias con actividades de recreo y placenteras (eficaces cuando estos pacientes sufren depresión), con grado de recomendación B⁽¹¹⁾; d) conductuales y de terapia ocupacional (mejoran la dependencia funcional de los enfermos y el bienestar de los cuidadores), con grado de recomendación B⁽¹¹⁾; e) ejercicio físico (mejora la función física, la depresión y la calidad de vida), con grado de recomendación B⁽¹¹⁾, y f) programas de intervención sobre las actividades de la vida diaria con adaptación del domicilio (mejoran la

funcionalidad de los pacientes y disminuyen la sobrecarga del cuidador), con grado de recomendación B⁽¹¹⁾.

Conclusiones

Actualmente no se dispone de un tratamiento eficaz para las demencias en general. Se acepta la introducción de un IACE en demencias leves-moderadas, siempre y cuando se reevalúen constantemente tanto su efectividad como sus efectos secundarios, interrumpiendo el tratamiento cuando no se observen beneficios tras 2-4 semanas del inicio o se produzcan reacciones adversas inaceptables. Para ello, es necesario que el profesional esté correctamente formado en los diversos fármacos disponibles y conozca sus mecanismos de acción y sus efectos adversos.

Los pacientes con demencia suelen ser enfermos frágiles, polimedicados y con elevada comorbilidad, por lo que se recomienda hacer un abordaje individual de cada paciente, considerando los beneficios y riesgos de iniciar el tratamiento con un fármaco concreto, valorar periódicamente su efectividad y efectos adversos, y potenciar las intervenciones no farmacológicas.

Bibliografía:

- Casado I, Calatayud T. Epidemiología y factores de riesgo. En: Molinuevo JL, PeñaCasanova J, editores. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. Barcelona: ProusScience, SAU. Thomson Reuters. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología N° 8; 2009. p. 23-50.
- Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *EurNeuropsychopharmacol*. 2005;15:46371
- PressD, AlexanderM. [Monografía en Internet]. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia.UpToDate; 2013 [acceso 30 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Agencia Espanoladel Medicamento y Productos Sanitarios. Galantamina (Reminyl®): Incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos ensayos clínicos. 2005 [consultado 11 junio 201]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-02_galantamina-reminyl.htm
- Castellanos Pinedo F.Abordaje integral de la demencia. *Inf Ter SistNac Salud* 2011;35:9-45
- Gestor de la Prestación Farmacéutica de la Generalitat Valenciana. Datos de dispensación de 2004 a 2012.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Dementia. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en www.nice.org.uk [Acceso Mayo 2013]
- Press D, Alexander M. [Monografía en Internet]. Treatment of dementia.UpToDate; 2013 [acceso 30 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Lancôt KL et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003;169:557.
- McShane R, AreosaSastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.
- Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17:1236-48
- Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson A, Cowan D, Levine M, et al; Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2008 Mar;148(5):379-397. <http://www.drugs.com/>
- Osakidetza:Rivastigmina en parchas transdérmicos [consultado 30 junio 2013]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/rivastigmina_informe.pdf
- Agencia Europea del medicamento.Resumen de las características del producto:Memantina [consultado 30 junio 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000463/WC500058763.pdf
- Adverse Events.Redefining drug Safety [página en Internet]. Consultado 30 de junio 2013. Disponible en: <http://adverseevents.com>
- Sampson EL, Candy B, Jones L. Alimentación enteral para pacientes mayores con demencia avanzada (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no. CD007209. Chichester,UK: John Wiley&Sons, Ltd.)
- Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Pena-Casanova J, Del Ser T, et al. Non pharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *DementGeriatrCognDisord*. 2010;30:16

Bifosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur

Pena Pardo M^a Ángeles^{1*}, Peiró Peiró Ana M^a1. Zapater Hernández Pedro¹. Horga De la Parte José Fco¹.

¹ Farmacólogos clínicos de la Unidad de Farmacología, Hospital General Universitario de Alicante.

* E-mail para correspondencia: pena_marpar@gva.es

Recibido el 23 de agosto y aceptado el 16 de septiembre de 2013.

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Palabras clave: bifosfonatos, fracturas atípicas, seguridad, riesgo.

Key words: bisphosphonates, atypical fractures, safety, risk.

Los bifosfonatos son medicamentos que se usan para la prevención y el tratamiento de enfermedades que cursan con aumento de la actividad osteoclástica, riesgo de osteoporosis y para la prevención de fracturas (sobre todo fracturas vertebrales, y en algún caso, como alendronato o risedronato, fracturas de cadera) asociadas a la osteoporosis. En España se encuentran comercializados los siguientes bifosfonatos: alendronato (ácido, sodio, sodio trihidrato), ibandronato (ácido, sodio monohidrato), zoledronato (ácido, ácido monohidrato), risedronato (sodio), pamidronato (disodio), clodronato (disodio tetrahidrato), etidronato (disodio, ácido), y tiludronato (sodio, disodio). También hay formulaciones que además de bifosfonato contienen calcio/carbonato calcio y/o colecalciferol⁽¹⁾.

La recogida y evaluación de los datos de seguridad de los medicamentos por los sistemas de Farmacovigilancia originan alertas y cambios en las fichas técnicas. Así, y aunque el objetivo de administrar bifosfonatos a los pacientes sea disminuir el riesgo de fracturas óseas osteoporóticas, actualmente tras la revisión de los datos, las principales agencias reguladoras han concluido que las fracturas atípicas (subtrocanterias o diafisarias) de fémur constituyen un efecto adverso de clase de estos medicamentos^{(2),(3)}. Por ese motivo, se ha incorporado en la Ficha Técnica de TODOS los bifosfonatos (excepto tiludronato), el mismo texto de alerta:

“Durante la terapia con bifosfonatos se han descrito fracturas atípicas femorales subtrocanterias y de la diáfisis, especialmente en pacientes recibiendo tratamiento de osteoporosis a largo plazo.

Estas fracturas transversales o ligeramente oblicuas pueden ocurrir en cualquier punto a lo largo

del fémur desde justamente por debajo del trocánter inferior hasta justo por encima del ensanchamiento supracondíleo. Las fracturas se produjeron después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunas pacientes tuvieron dolor en muslo o ingle, a menudo asociados con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas o meses antes de presentar la fractura femoral completa. Las fracturas fueron a menudo bilaterales; por lo tanto el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bifosfonatos que han tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se notificó un bajo índice de curación de estas fracturas. Se aconseja interrumpir el tratamiento con bifosfonatos en pacientes sospechosas de padecer una fractura de fémur atípica hasta que se realice una evaluación del paciente que se basará en la valoración individual del balance beneficio/riesgo.

Durante la terapia con bifosfonatos se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen cualquier dolor de muslo, cadera o ingle, debiendo evaluarse en cualquier paciente que presente estos síntomas una posible fractura incompleta de fémur.”

Este tipo de fracturas atípicas (o patológicas) se consideran así por su localización atípica, por su apariencia radiológica y porque no cumplen el clásico perfil de la fractura por fragilidad osteoporótica.

Para facilitar la identificación y tipificación de este tipo de fracturas, se han establecido recientemente una serie de criterios mayores y menores⁽⁴⁾. Para que una fractura sea clasificada como atípica relacionada con el uso prolongado de bifosfonatos debe cumplir la totalidad de los criterios mayores:

- Localización en cualquier punto de la diáfisis femoral, desde la porción distal del trocánter menor hasta la porción proximal de la prominencia supracondílea de la metáfisis femoral distal.
- Asociada a ausencia de traumatismo o a un trauma mínimo equivalente a una caída desde la propia altura o menor
- Trazo transversal o ligeramente oblicuo.
- Sin conminución.
- Completas, afectando a ambas corticales y en ocasiones con una espícula medial o incompletas, afectando a la cortical externa.

Riesgo de fracturas atípicas de fémur por bifosfonatos

1. Datos publicados

En 2005 se publicó la primera serie de casos (9 pacientes con estudio biopsico óseo) de fractura espontánea asociada al tratamiento con alendronato⁽⁵⁾.

El interés suscitado ha llevado a que sean numerosas las publicaciones científicas que han evaluado este riesgo. En la tabla 1 se resumen algunos de estos estudios relevantes⁽⁵⁻¹³⁾.

La frecuencia de aparición de esta reacción adversa es muy baja (se estima que por cada 100 fracturas femorales que previenen el tratamiento con bifosfonatos, se produciría 1 fractura atípica de fémur inducida por estos medicamentos)⁽¹⁴⁾. No se conoce bien el mecanismo por el que se produce, pero parece que la supresión del recambio óseo generaría menor flexibilidad y aumento de susceptibilidad a fracturas atípicas⁽⁵⁾.

Recientemente se ha publicado un estudio de casos y controles anidado en población española, que proporciona nuevas evidencias sobre la relación entre el uso de bifosfonatos y la aparición de este tipo de fracturas. En el estudio se incluyeron 44 mujeres casos y 220 mujeres controles de la base de datos BIFAP (del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de

2008). Cada una de las 44 mujeres de 65 años o más (media de 82 años) diagnosticadas de una primera fractura de diáfisis o subtrocantérea (casos) se emparejó, por edad y fecha de tratamiento, con cinco controles sin antecedentes de fractura y seleccionadas al azar. Los resultados desvelaron que: el uso de bifosfonatos fue más frecuente en los casos que en los controles (29,6% vs. 10,5%), se asoció con un mayor riesgo de fractura femoral atípica (OR = 4,30; IC 95%: 1,55 a 11,9) y este riesgo aumentó con el uso prolongado durante más de 3 años (OR = 9,46; IC95%: 2,17 a 41,3)⁽¹⁵⁾.

Las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas óseas con bifosfonatos siguen siendo importantes⁽¹⁶⁾.

En el centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana para todo el período de comercialización de bifosfonatos se han notificado siete casos de sospechas de fracturas óseas asociadas al uso de bifosfonatos (seis con alendronato sódico y una

Tabla 1. Estudios relevantes con distintos diseños metodológicos sobre bifosfonatos y riesgo de fracturas típicas

AutorRef (año)	Bifosfonato	Riesgo
Odvina ⁽⁵⁾ (2005)	Alendronato	Pacientes: 7 postmenopáusicas con osteoporosis/osteopenia. 2 pacientes (ambos sexos) osteoporosis glucocorticoidea. Fracturas espontáneas no espinales. Biopsia: supresión del turnover óseo.
Neviaser ⁽⁶⁾ (2008)	Alendronato	Análisis retrospectivo de 70 pacientes ingresados por fractura femoral de baja energía del 1/1/2005 al 1/3/2007. 36%. En tratamiento con alendronato: Patrón de fractura típico, hipertrofia de corteza diafisaria. (odds ratio fractura con alendronato: 139,33, IC 95%: 19,0-939,4, p< 0,0001).
Kwek ⁽⁷⁾ (2008)	Alendronato	Análisis retrospectivo de 17 pacientes ingresados por fractura subtrocantérea de baja energía entre el 1/5/2005 y 31/1/2007, en tratamiento con alendronato. Edad media: 66 años; tiempo medio con alendronato: 4,8 años. Fractura típica de insuficiencia de estrés.
Lenart ⁽⁸⁾ (2009)	Bifosfonatos	Estudio de casos y controles retrospectivo; mujeres postmenopáusicas con fracturas femorales de baja energía. Patrón típico con bifosfonatos. odds ratio fractura con bifosfonatos: 4,4 [IC 95%: 1,8-11,3], p=0,002.
Isaacs ⁽⁹⁾ (2010)	Bifosfonatos	Estudio de fracturas femorales por insuficiencia; diseño antes-después de la disponibilidad de bifosfonatos. El uso de bifosfonatos se asocia con un riesgo elevado (odds ratio > 1.000), pero el riesgo absoluto es bajo.
Park-Wyllie ⁽¹⁰⁾ (2011)	Bifosfonatos	Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de mujeres > 68 años; evalúa la asociación entre hospitalización por fractura subtrocantérea o diafisaria femoral y la duración del tratamiento con bifosfonatos. El tratamiento > 5 años aumenta el riesgo de fracturas (OR: 2,7; IC: 1,25-6). No obstante, el riesgo absoluto de fracturas es bajo.
Schilcher ⁽¹¹⁾ (2011)	Bifosfonatos	Estudio de cohortes de ámbito nacional en Suecia. El riesgo de fractura femoral atípica por bifosfonatos, ajustado por edad, fue de 47,3 (IC 95%: 25,6-87,3). Aumento absoluto de riesgo: 5 (IC 95%: 4-7) casos/10.000 pacientes-año.
Meier ⁽¹²⁾ (2012)	Bifosfonatos	Estudio de casos y controles retrospectivo. Base: estudios radiológicos. 39 pacientes hospitalizados por fracturas femorales atípicas. OR para fracturas atípicas asociado a bifosfonatos: 69,1 (IC 95%: 22,8-209,5). La duración del tratamiento con bifosfonato condiciona el riesgo.
Edwards ⁽¹³⁾ (2013)	Bifosfonatos	Evalúa la aparición de fracturas femorales no curadas asociadas al uso de bifosfonatos revisando notificaciones de reacciones adversas de la FDA de USA (1996 a 2011) y la literatura. La notificación de fracturas no curadas es 4,51 veces mayor asociado a bifosfonatos (IC 95%: 3,4-5,9). 26% de fracturas atípicas: muestran retraso en la curación o no curación.

con ácido zoledroico, y todas, excepto una, se han producido en mujeres con una edad comprendida entre los 64 y los 83 años).

2. Agencias Reguladoras

La investigación de este riesgo comenzó para la EMA (European Medicines Agency) en el año 2008 y a fecha de hoy sigue siendo prioritaria^{(16), (17)}.

La última Nota Informativa de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS; 15/4/2011)⁽¹⁸⁾, comunica que, si bien el Comité Europeo de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) considera que el balance beneficio/riesgo de los bifosfonatos sigue siendo favorable, los estudios epidemiológicos con confirmación radiográfica de fractura atípica sugieren una relación causal entre el uso de bisfosfonatos¹ y la aparición de la fractura que se incrementaría con la duración del tratamiento^{(11), (19)}. Como posibles factores de riesgo, además del tratamiento prolongado con bifosfonatos, se han implicado algunos tratamientos concomitantes (como glucocorticoides e inhibidores de la bomba de protones), la presencia de comorbilidades (como diabetes mellitus y artritis reumatoide) y posibles factores genéticos. El CHMP y la AEMPS hacen las siguientes recomendaciones a los profesionales sanitarios:

- Las fracturas atípicas de fémur son frecuentemente bilaterales, por lo que se recomienda examinar ambas extremidades en pacientes que puedan presentar este tipo de fracturas.
- En aquellos pacientes en los que se sospeche la presencia de una fractura atípica de fémur, se debería considerar la suspensión del tratamiento con el bisfosfonato en base a la evaluación beneficio/riesgo en cada paciente individual.
- Informar a los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos de que se pongan en contacto con su médico en el caso de que aparezca dolor en el muslo, cadera o zona inguinal para una evaluación de la posible presencia de fractura.
- No se ha establecido la duración óptima de tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios la reevaluación periódica de la necesidad del tratamiento con bisfosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tratamiento.

Bibliografía

1. Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Consultado 16/07/2013. Fichas técnicas de bifosfonatos. (<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>)
2. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures. (10-13-2010) (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm>)
3. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. Rare atypical fractures of the femur: a class effect of bisphosphonates. EMA/CHMP/292784/2011. 15 April 2011. Press Office. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105281.pdf)
4. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al.; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2267-94.
5. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1294-301.
6. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorch DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma.* 2008;22:346-50.
7. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury.* 2008;39:224-31.
8. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009;20:1353-62.
9. Isaacs JD, Shidiak L, Harris IA, Zoltan L. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:3384-92.
10. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783-9.
11. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728-37.
12. Meier RP, Perneger TV, Stern R et al. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med* 2012;172: 930-6.
13. Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, Odvina C, Rao DS, Raisch DW, et al. Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the Research on Adverse Drug Events And Reports (RADAR) project. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:297-307.
14. Wang Z and Bhattacharyya T. Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011;26:553-60.
15. Erviti J, Alonso A, Oliva B, Gorricho J, López A, Timoner J, Huerta C, Gil M, De Abajo F. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: *BMJ Open* 2013;3:e002091.
16. European Medicines Agency 2013 priorities for drug safety research. Long term adverse skeletal effects of bisphosphonates. 17 May 2012. EMA/281412/2012. Patient Health Protection. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500127478.pdf)
17. EMA: Scientific opinion adopted in June 2011 by the CHM. Assessment report for bisphosphonates containing medicinal products. EMA/725125/2011. 13 July 2011. Patient Health Protection. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500117118.pdf)
18. Nota informativa. Bifosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur. MUH (FV), /04/2011. (http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_04-2011.pdf)

19. Dell R, Greene D, Ott S, Silverman S, Sinai C, Eisemon E, Funahashi T, Adams A. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; (<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>).

Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de su seguridad (▼). Información para profesionales sanitarios.

Son conocidas las limitaciones de la información disponible sobre la seguridad de un medicamento cuando contiene un principio activo que se autoriza por primera vez, ya que la única información disponible procede de ensayos clínicos, con un número de pacientes y duración de tratamiento limitados, e incluyen pacientes seleccionados que utilizan el medicamento bajo condiciones controladas, y por tanto distintas de la práctica clínica habitual.

Por tanto, reacciones adversas poco frecuentes, que se manifiestan después de un uso prolongado del medicamento o que se presentan en situaciones diferentes a las estudiadas en los ensayos clínicos, se van identificando tras la comercialización del medicamento.

Teniendo en cuenta esto, existen determinados medicamentos para los que es necesario reforzar su farmacovigilancia y priorizar la notificación de sospechas de reacciones adversas con objeto de identificar tan pronto como sea posible cualquier situación que pueda indicar la aparición de un nuevo riesgo desconocido hasta el momento.

Medicamentos sometidos a seguimiento adicional

En la Unión Europea (UE) se ha iniciado un nuevo sistema para la identificación de los medicamentos denominados “medicamentos sometidos a seguimiento adicional”. Esto significa que estos medicamentos estarán sometidos a una vigilancia aún más estricta de su seguridad por las agencias de medicamentos.

Los medicamentos sometidos a este seguimiento son los que cumplen alguno de los siguientes criterios:

- Contienen un nuevo principio activo autorizado por primera vez en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011.
- Medicamentos biológicos que se han autorizado en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011.

- Medicamentos a los que se les ha otorgado una autorización de comercialización condicional (el laboratorio titular de la autorización de comercialización está obligado a aportar más datos).
- Medicamentos autorizados en circunstancias excepcionales (cuando hay razones específicas por las que el laboratorio titular de la autorización de comercialización no puede facilitar datos exhaustivos en el momento de la autorización).
- La compañía que comercializa el medicamento está obligada a realizar determinados estudios posautorización, en el momento de la autorización o una vez el medicamento está autorizado.

Adicionalmente se podrán incluir otros medicamentos a propuesta de los distintos países de la UE y tras la evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), que revisará la lista de estos medicamentos mensualmente.

El tiempo durante el cual permanecerán en seguimiento adicional será de cinco años o hasta que se cumplan las condiciones por las que se ha impuesto este distintivo.

La relación de estos medicamentos se puede consultar en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Adicionalmente, la web de la AEMPS permite consultar en la sección CIMA cuales son estos medicamentos.

Identificación de los medicamentos bajo seguimiento adicional

Para identificar estos medicamentos, se incluirá en su ficha técnica y prospecto, así como en los materiales informativos que elaboren los laboratorios farmacéuticos, un triángulo negro invertido (▼) y una leyenda indicando que el medicamento está sujeto a seguimiento adicional.

A partir del 1 de septiembre de 2013 todos los medicamentos que se autorizan y están sometidos a seguimiento adicional, incluyen esta información en su ficha técnica y prospecto. Para los medicamentos sometidos a seguimiento adicional autorizados entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de agosto de 2013, se incluirá paulatinamente y en cualquier caso antes del 1 de enero de 2014. Por lo tanto, para estos podrán encontrar durante ese tiempo fichas técnicas y prospectos con esta leyenda y sin ella.

Implicaciones para los profesionales sanitarios

La colaboración de los profesionales sanitarios es fundamental para obtener nueva información sobre la

seguridad de los medicamentos una vez comercializados. Dado que los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son de especial interés en farmacovigilancia, **se deben considerar prioritarios para la notificación de sospechas de reacciones adversas.**

Desaparición en España del pictograma de nuevos principios activos (triángulo amarillo ▲)

Hasta ahora en España, un triángulo amarillo diferenciaba a aquellos medicamentos con nuevos principios activos y, en casos excepcionales, aquellos cuyo principio activo no es nuevo pero sí constituye un uso

nuevo y diferente del medicamento y, por lo tanto, con información limitada sobre su seguridad.

Lógicamente no es compatible el pictograma que se utilizará en toda la UE para diferenciar los medicamentos sometidos a seguimiento adicional (▼) con el utilizado hasta ahora exclusivamente en España para los nuevos principios activos (▲).

Por lo tanto, **el triángulo amarillo (▲) desaparece de los materiales antes indicados que se distribuyan en adelante a profesionales sanitarios, sustituyéndose en su caso por el de seguimiento adicional (▼).**

Notas de seguridad.

SOLUCIONES PARA PERFUSIÓN QUE CONTIENEN HIDROXIETIL-ALMIDÓN: REVISIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO.

El hidroxietil-almidón es un expansor plasmático coloidal, utilizado en el tratamiento de la hipovolemia y del shock hipovolémico. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos que lo contienen en distintas concentraciones, con los nombres comerciales Hemohe®s, HES hipertónico Fresenius®, Isohes®, Plasmavolume®, Volulyte® y Voluven®.

Los resultados de tres estudios⁽¹⁻³⁾ que comparaban hidroxietil-almidón con otros expansores plasmáticos de tipo cristaloides en pacientes críticos, mostraron que los pacientes con sepsis grave tratados con soluciones de hidroxietil-almidón tenían un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal que requiriera diálisis. Dos de estos estudios^{(1), (2)}, también mostraron un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con soluciones de hidroxietil-almidón.

Como consecuencia, el Comité para la Evaluación de los Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, inició una revisión del balance beneficio-riesgo de las soluciones que contienen hidroxietil-almidón.

Las conclusiones de esta evaluación han sido que los pacientes tratados con hidroxietil-almidón tendrían mayor riesgo de insuficiencia renal con necesidad de diálisis y mayor riesgo de mortalidad, comparados con los pacientes tratados con expansores plasmáticos tipo cristaloides. Adicionalmente, estas soluciones mostraban un beneficio limitado en los pacientes con hipovolemia, que no justificaría su uso a la luz de los riesgos identificados. En base a ello, el PRAC recomienda la suspensión de la comercialización en Europa de estas soluciones.

Esta recomendación debe ser valorada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas y eventualmente la Comisión Europea que adoptará una decisión final y vinculante para toda la Unión Europea. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informará de esta decisión final cuando esté disponible.

Hasta ese momento, la AEMPS recomienda, como medida de precaución, no utilizar soluciones que contienen hidroxietil-almidón en pacientes que se encuentren en estado crítico.

DERIVADOS ERGÓTICOS Y RIESGO DE FIBROSIS Y ERGOTISMO: RESTRICCIÓN DE INDICACIONES.

Los derivados ergóticos dihidroergocriptina (no comercializado en España), dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina y nicergolina se encuentran autorizados en diversos países europeos¹ para indicaciones oftalmológicas, otorrinolaringológicas, vasculares y neurológicas relacionadas con alteraciones vasculares en diversos órganos y sistemas.

Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha finalizado la reevaluación del balance beneficio-riesgo de los principios activos mencionados anteriormente en las indicaciones siguientes:

- Tratamiento sintomático de alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano.
- Tratamiento coadyuvante de claudicación intermitente en enfermedad arterial oclusiva periférica.
- Tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud.
- Tratamiento sintomático en insuficiencia veno-linfática.
- Tratamiento coadyuvante en la disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual, presumiblemente de origen vascular.
- Retinopatías agudas de origen vascular.
- Profilaxis de migraña.
- Hipotensión ortostática.

Algunos medicamentos que contienen estos principios activos también tienen autorizadas otras indicaciones diferentes a las mencionadas, las cuales no han sido objeto de esta reevaluación.

Para llevar a cabo esta revisión se han evaluado los datos procedentes de ensayos clínicos, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, así como los publicados en la bibliografía científica.

Las conclusiones de esta revisión han sido que la asociación de estos derivados ergóticos con la aparición de fibrosis y/o ergotismo no se puede descartar, siendo reacciones adversas que pueden llegar a ser mortales. Adicionalmente, se ha considerado que en el caso de aparición de fibrosis, esta puede ser irreversible, y debido a la aparición tardía de la sintomatología, puede ser de difícil diagnóstico. Por otra parte, se ha considerado que la evidencia disponible sobre el beneficio clínico es muy limitada, concluyéndose que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos en las indicaciones mencionadas es desfavorable.

En consecuencia, el CHMP recomienda suprimir las indicaciones arriba mencionadas para los medicamentos

con estos principios activos que las tengan autorizadas. La AEMPS procederá a actualizar la situación de los medicamentos autorizados en España una vez publicada la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios no utilizar estos medicamentos¹ en las indicaciones anteriormente especificadas, debiéndose revisar los tratamientos actualmente en curso de forma no urgente con objeto de valorar otras alternativas terapéuticas en caso necesario.

Referencias.

1. Los medicamentos disponibles (comercializados) en España con estos principios activos son los siguientes; dihidroergocristina: Clinadil[®], Diemil[®], Diertine[®]; dihidroergotamina: Tonopan[®]; nicergolina: Sermion[®], Varson[®]. En España no hay ningún medicamento autorizado con dihidroergocriptina.

PREPARADOS DE HIERRO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD: NUEVAS RECOMENDACIONES

Los preparados de administración intravenosa que contienen hierro están indicados para el tratamiento del déficit de hierro cuando los preparados orales no son adecuados o es clínicamente necesario un aporte rápido del mismo. Estos preparados suelen contener complejos de hierro con otra molécula, generalmente polisacáridos¹.

Recientemente, el CHMP de la EMA, ha finalizado la revisión de los datos disponibles sobre reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de estos medicamentos y del balance beneficio-riesgo de los mismos. El motivo de dicha revisión ha sido la notificación en algunos países europeos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, en particular en mujeres embarazadas. La información a este respecto procede de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y no permite la comparación del perfil de seguridad entre distintos preparados.

Los preparados de hierro incluidos en esta revisión han sido los siguientes: hierro-carboximaltosa, hierro-dextrano, hierro-gluconato, hierro-isomaltosido, hierro-sacarosa y hierro-sucrosa⁽¹⁾.

La conclusión ha sido que estos preparados mantienen un balance beneficio-riesgo favorable aunque se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas.

Estos preparados deben administrarse únicamente en lugares con acceso inmediato a tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad, vigilando al paciente para detectar de forma temprana su posible aparición, incluso si en administraciones previas se ha tolerado adecuadamente. La práctica clínica de utilizar una dosis de prueba no predice la respuesta del paciente cuando se administra la dosis completa, por lo que no se recomienda. Estos preparados solo se deben utilizar en mujeres embarazadas cuando sea claramente necesario, reduciendo su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo.

Estas recomendaciones se incluirán en las fichas técnicas de todos los medicamentos una vez publicada la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Los preparados de hierro de administración intravenosa, solo deben utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.
- No se recomienda la administración de dosis de prueba ya que se han dado casos de reacciones alérgicas en pacientes que previamente habían tolerado bien el preparado. Se debe vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración.
- Los preparados de hierro intravenoso están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento y tampoco se deben utilizar en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar.
- Se debe prestar especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o pacientes atópicos.
- Estos preparados se deben utilizar durante el embarazo solo si son claramente necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo con objeto de proteger lo máximo posible al feto de potenciales efectos adversos.

Referencias.

1. Los medicamentos disponibles (comercializados) en España son los siguientes; hierro-carboximaltosa (Ferinject[®]), hierro-dextrano (Cosmofer[®]), hierro-isomaltosido (Monoferro[®]), hierro-sacarosa (Feriv[®], Fermed[®], Hierro Sacarosa FME[®], Hierro Sacarosa Normon[®], Venofer[®]). No se encuentran comercializados en España preparados con hierro-gluconato y hierro-sucrosa.

KETOCONAZOL DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA (COMPRIMIDOS): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

Ketoconazol es un medicamento antifúngico derivado de imidazol autorizado por primera vez en España en 1982 que se encuentra disponible para administración sistémica (comprimidos) o local (gel, crema, óvulos). Actualmente se encuentran autorizados y comercializados en forma de comprimidos los medicamentos Fungarest® y Ketoconazol Ratiopharm®, indicados para el tratamiento de infecciones por dermatofitos y levaduras, tanto locales como sistémicas y para profilaxis de estas infecciones en pacientes inmunodeprimidos.

El CHMP de la EMA ha llevado a cabo la revisión del balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica. El motivo de esta revisión ha sido el riesgo ya conocido de alteraciones hepáticas en relación a su eficacia y otras alternativas terapéuticas disponibles. Para ello se ha revisado la información disponible procedente de estudios clínicos y preclínicos, estudios epidemiológicos y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

Las conclusiones de esta revisión han sido que, si bien las reacciones hepáticas asociadas al uso de antifúngicos de tipo azólico son reacciones adversas conocidas, la incidencia y gravedad del daño hepático son mayores con ketoconazol respecto a otros antifúngicos disponibles¹. Se han notificado casos de daño hepático de aparición temprana tras el inicio del tratamiento sin que se hayan podido identificar medidas preventivas o que permitan reducir este riesgo. Por otra parte, los datos disponibles sobre su eficacia son limitados en relación con las exigencias actuales², existiendo alternativas terapéuticas disponibles.

La toxicidad hepática de ketoconazol puede producir hepatitis, cirrosis e insuficiencia hepática, habiéndose notificado casos con desenlace mortal o que han requerido transplante. El inicio de estas alteraciones generalmente ocurre entre 1 y 6 meses desde el inicio del tratamiento, aunque también se han notificado casos que se han presentado en el primer mes de tratamiento a las dosis recomendadas. Algunos estudios indican una mayor incidencia y gravedad de estas alteraciones asociadas con ketoconazol en relación a otros antifúngicos disponibles¹.

No obstante, además de sus indicaciones como antifúngico, ketoconazol se utiliza también en el tratamiento del síndrome de Cushing. Se considera que ketoconazol debe continuar como alternativa para estos pacientes para aquellos casos en los que no existan otras alternativas.

Hasta la publicación de la Decisión de la Comisión Europea, que haga efectiva la suspensión de comercialización de los medicamentos de administración sistémica con ketoconazol, **la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:**

- No iniciar nuevos tratamientos con ketoconazol de administración sistémica y revisar los actualmente en curso, sustituyendo ketoconazol por otra alternativa terapéutica en caso necesario.
- Una vez suspendida la comercialización de ketoconazol sistémico, su uso para el tratamiento del síndrome de Cushing podrá seguir llevándose a cabo mediante los requisitos y condiciones establecidas para el uso de medicamentos en situaciones especiales.
- Informar a los pacientes que acudan a la oficina de farmacia por una dispensación de ketoconazol de administración sistémica de su próxima suspensión de comercialización y de que deben acudir a su médico para valorar la necesidad de continuar el tratamiento con otra alternativa terapéutica.

Los medicamentos con ketoconazol de administración tópica pueden continuarse utilizando de acuerdo a las condiciones de uso establecidas en su ficha técnica.

METOCLOPRAMIDA: RESTRICCIONES DE USO, ACTUALIZACIÓN DE INDICACIONES Y POSOLOGÍA.

Metoclopramida es una benzamida perteneciente al grupo de los neurolepticos que se utiliza por sus propiedades antieméticas y procinéticas para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos, así como en los trastornos funcionales del aparato digestivo. En España, metoclopramida se encuentra comercializada como monofármaco y en asociación con otros principios activos¹.

El CHMP de la EMA, ha revisado el balance beneficio-riesgo de metoclopramida en sus indicaciones autorizadas tanto para adultos como para pediatría.

El motivo de esta revisión ha sido la evaluación de los riesgos asociados a metoclopramida, en particular los efectos neurológicos y cardiovasculares, así como sus datos de eficacia en distintas indicaciones ya que estas no son uniformes en distintos países de la Unión Europea (UE). Previamente se había revisado la seguridad de metoclopramida en la población pediátrica (ver nota informativa MUH (FV) 20/2011).

Esta revisión confirma el riesgo ya conocido de reacciones extrapiramidales a corto plazo y de discinesia tardía. Este riesgo de reacciones adversas neurológicas

agudas es mayor en niños, con dosis altas y en tratamientos a largo plazo, y es más probable que ocurran tras la administración de varias dosis. Los pacientes de edad avanzada mostraron un mayor riesgo de discinesia tardía irreversible tras tratamientos prolongados.

También se han notificado algunos casos de reacciones adversas cardiovasculares graves (incluyendo hipotensión, shock, síncope, bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular y paro cardiaco), fundamentalmente tras la administración intravenosa en pacientes que presentaban factores de riesgo para patologías cardíacas.

En base a los datos disponibles, el CHMP ha recomendado restringir las condiciones de uso de metoclopramida en relación a sus indicaciones terapéuticas, duración de tratamiento y dosis máxima diaria, suspendiéndose las formulaciones de concentraciones más altas.

Las modificaciones en las condiciones de uso de metoclopramida se harán efectivas mediante la correspondiente decisión de la Comisión Europea.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir las condiciones de uso que figuran a continuación y revisar el tratamiento de aquellos pacientes que actualmente utilizan metoclopramida de forma habitual.

Modificaciones de las condiciones de uso de metoclopramida:

- No prolongar el tratamiento durante más de 5 días.
- Restricción de indicaciones:
 - Adultos: No debe usarse en tratamientos de alteraciones clínicas (p. ej. gastroparesis, dispepsia, reflujo gastroesofágico) ni como un complemento en los procedimientos quirúrgicos o radiológicos. Se mantiene indicada en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, inducidos por radioterapia o asociados a migraña⁽²⁾ aguda, así como náuseas y vómitos retardados (no agudos) inducidos por quimioterapia⁽³⁾.
 - Pediatría: no debe usarse en niños menores de un año. Para los mayores de esta edad su uso queda restringido a segunda línea de tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios y prevención de náuseas y vómitos retardados tras quimioterapia.
- Posología: En adultos la dosis recomendada (para todas las vías de administración) es de 10 mg hasta tres veces al día, en niños, de 0,1 a 0,15 mg por kg de peso corporal hasta tres veces al día. La dosis máxima en adultos y niños en 24 horas será de 0,5 mg/kg de peso corporal.
- Precauciones y prevención de reacciones adversas:
 - Las dosis intravenosas deben ser administradas lentamente (bolo lento), durante al menos 3 minutos.

- La administración intravenosa a pacientes con mayor riesgo de reacciones cardiovasculares debe realizarse con especial precaución (p. ej. pacientes de edad avanzada, con alteraciones en la conducción cardíaca, desequilibrio electrolítico no corregido, bradicardia o aquellos en tratamiento con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).
- Suspensión de formulaciones: las formas orales líquidas con concentración superior a 1 mg/ml y las parenterales (intravenosas) con más de 5 mg/ml deberán suspenderse.

Referencias.

1. Metoclopramida monofármaco: Primperán®, Metoclopramida Kern Pharma®, Metoclopramida Pensa®, Metoclopramida en asociación: Aeroflat®, Antianorex®, Suxidina®.
2. Dosis mayores de 10 mg no demostraron un aumento de eficacia. Los efectos de metoclopramida sobre la motilidad pueden mejorar la absorción de los analgésicos administrados por vía oral.
3. Los datos de eficacia en náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia son limitados y sugieren que metoclopramida fue inferior a los antagonistas de 5HT₃ y requirió altas dosis que están asociadas con un aumento del riesgo de reacciones adversas.

AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA EN OBSTETRICIA: RECOMENDACIÓN DE RESTRICCIONES DE USO.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las recomendaciones del PRAC tras la revisión del balance beneficio-riesgo de los agonistas beta-adrenérgicos de acción corta (SABA) en indicaciones obstétricas.

El motivo de esta revisión fue la identificación de casos graves, algunos de ellos mortales, de reacciones adversas cardiovasculares, que incluían isquemia miocárdica y edema pulmonar. Se han evaluado los datos de eficacia y seguridad en este tipo de indicaciones, procedentes de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos, notificación espontánea de reacciones adversas y los publicados en la literatura científica.

Los principios activos incluidos en esta revisión han sido fenoterol, hexoprenalina, isoxsuprina, ritodrina, salbutamol y terbutalina. Estos medicamentos se encuentran disponibles en diversos países europeos para su administración oral, rectal o parenteral, con indicaciones obstétricas heterogeneas. Únicamente ritodrina está autorizado en España para indicaciones obstétricas con el nombre comercial Pre-par®, en forma de comprimidos y ampollas inyectables.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- Administración parenteral:
 - Los preparados parenterales siguen manteniendo un balance beneficio-riesgo favorable

en tocolisis no complicada y determinadas urgencias obstétricas.

- El uso parenteral de los SABA solamente debe aplicarse para el tratamiento a corto plazo (hasta 48 horas) para indicaciones obstétricas en pacientes que se encuentran en las semanas 22 a 37 de gestación. Se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento, la posible aparición de síntomas de tipo cardiovascular.
- Estos preparados no se deben utilizar en pacientes con menos de 22 semanas de gestación, con cardiopatía isquémica previa o con factores de riesgo significativos para esta, o en aquellas con amenaza de aborto durante el primer y segundo trimestre de gestación.
- Durante el tratamiento se debe mantener la monitorización continua de la presión arterial y ritmo cardíaco, el balance hidroelectrolítico, así como los niveles de glucosa, lactato y potasio con objeto de identificar precozmente las posibles reacciones cardiovasculares.
- Administración oral y rectal:
 - Teniendo en cuenta la información sobre seguridad disponible, en particular el riesgo de reacciones cardiovasculares graves, y los limitados datos de eficacia, se ha concluido que actualmente el balance beneficio-riesgo de estos preparados en indicaciones obstétricas es desfavorable.

En consecuencia, el PRAC ha recomendado revocar la autorización de comercialización de los preparados de

administración oral o rectal autorizados únicamente en indicaciones obstétricas y modificar las indicaciones y condiciones de uso autorizadas de los preparados de administración parenteral según lo expuesto anteriormente.

Estas recomendaciones deben ser valoradas por el CMDh, del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas y, eventualmente, la Comisión Europea que adoptará una decisión final y vinculante para toda la Unión Europea.

Mientras tanto, dado que el único principio activo de los anteriormente indicados autorizado en España en indicaciones obstétricas es ritodrina (Pre-par®), la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No utilizar ni prescribir ritodrina de administración oral (Pre-par® comprimidos).
- No utilizar ritodrina de administración parenteral (Pre-par® ampollas) durante más de 48 horas, en pacientes con menos de 22 semanas de gestación o en las condiciones clínicas indicadas anteriormente en esta nota.
- Cuando se utilice ritodrina de administración parenteral, monitorizar los parámetros cardiovasculares y bioquímicos mencionados anteriormente con objeto de identificar las posibles reacciones cardiovasculares que se pudieran presentar.

La AEMPS informará de la decisión final sobre este asunto o de cualquier nueva información de relevancia que pueda surgir sobre el mismo.

El texto íntegro de las alertas de seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS está disponible en la página web: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm>

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, a través de: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/farmacovigilancia> y pudiéndose notificar también a través de la Web <https://www.notificaram.es>.

Reacciones adversas que deben ser notificadas:

Todas las reacciones a medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados por el triángulo negro (▼).

Para el resto de medicamentos: *Reacciones graves*, (que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan hospitalización o prolongación, ocasionen discapacidad o invalidez significativa, constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento y las que se consideren importantes desde el punto de vista médico) y *Reacciones no descritas* en la ficha técnica del medicamento.

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana.

Servicio de Ordenación, Control y Vigilancia de Productos Farmacéuticos.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

C/ Micer Mascó 31-33, 46010 Valencia

Teléfonos: 96.192.83.42 / 96.192.87.88 / 96.192.83.34 / 96.192.87.84

FAX: 961928811

Correo electrónico: farma_vig@gva.es

Notificación electrónica: <http://www.san.gva.es/val/prof/dgf/homedgf.html>

