



Boletín de

Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº84

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Seguridad de los medicamentos utilizados para la salud mental (I): efectos adversos de las benzodiazepinas.

Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Retirada de distintos lotes de atosiban Normon

Resumen de notas de seguridad

- **Diacereína: la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable**

Agradecimiento a los revisores del año 2013

Edita: Generalitat. Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2014
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. 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
Comité editorial. Sellés Carpena, Noelia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Seguridad de los medicamentos utilizados para la salud mental (I): efectos adversos de las benzodiazepinas.

*José Francisco Horga de la Parte¹

¹ Catedrático de Farmacología Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche. Jefe de la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

*Email para correspondencia: horga_jos@gva.es.

Recibido el 25/11/2013 y aceptado el 27/12/2013

Resumen:

Introducción: El consumo de benzodiazepinas es elevado en todos los países del mundo, debido a la multiplicidad de efectos potencialmente terapéuticos que poseen. En consecuencia la posibilidad de que los pacientes presenten efectos adversos por estos medicamentos es también amplia, aunque por lo general no es habitualmente grave. **Objetivos:** Esta revisión presenta de un modo resumido los principales efectos adversos de benzodiazepinas, en función de su frecuencia y gravedad, con alguna recomendación de utilidad práctica. **Material y métodos:** se han revisado los estudios publicados sobre efectos adversos de benzodiazepinas, con la finalidad de diferenciar los que son frecuentes frente a los poco frecuentes, los graves frente a los menos graves, y los que son más probables en función de la dosis empleada (dosis-dependientes). **Resultados:** Las benzodiazepinas se consideran medicamentos relativamente seguros, y su toxicidad es por lo general dosis-dependiente y relacionada con su efecto depresor del sistema nervioso central. Los efectos adversos más frecuentes son, por lo tanto, sedación, laxitud, ataxia con incoordinación motora y pérdida de equilibrio, somnolencia y debilidad muscular. Es muy importante que el médico vigile activamente los problemas que pueden producirse en el paciente asociados a estos efectos y a la actividad diaria del paciente. También se describen las reacciones adversas más graves, aunque menos frecuentes, y el problema práctico que genera el riesgo de dependencia a las benzodiazepinas.

PALABRAS CLAVE: benzodiazepinas; efectos adversos; dependencia; toxicidad dosis-dependiente

Abstract:

Introduction: The use of benzodiazepines is high in all countries, because of the multiplicity of their poten-

tially therapeutic effects. Consequently the possibility that the patients have adverse effects for these drugs is also wide, but usually is not usually serious. **Objectives:** This review presents a summary of the major adverse effects of benzodiazepines, depending on their frequency and severity, with some practical recommendations. **Material and methods:** there have been checked published studies on adverse effects of benzodiazepines, in order to differentiate those who are frequent versus infrequent, severe versus mild, and those who are more probable depending on the dose. **Results:** Benzodiazepines are considered relatively safe drugs, and toxicity is usually dose-dependent and related to its depressant effect on the central nervous system. The most common side effects are, therefore, sedation, ataxia with motor incoordination and loss of balance, drowsiness and muscle weakness. It is very important that the physician actively monitor problems that may occur in the patient associated with these effects and daily patient activity. Significant but less frequent severe adverse reactions, and the practical problem that generates the risk of dependence on benzodiazepines are also described.

KEYWORDS: benzodiazepines; adverse effects; dependence; dose-dependent toxicity.

Introducción

Las benzodiazepinas son medicamentos que actúan fundamentalmente en el sistema nervioso central (SNC) modulando la función de los receptores GABA_A, y producen efectos hipnóticos, ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivantes y miorelajantes. Sus diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas han sido utilizadas para establecer preferencias en las aplicaciones clínicas de las distintas benzodiazepinas¹.

Su consumo en España, como en el resto del mundo, es elevado. La prevalencia de uso de ansiolíticos es considerablemente mayor que la de hipnóticos, con una tendencia en aumento. La prevalencia de uso de benzodiazepinas en España es superior a 80 DHD (Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes y día)²⁻⁴. En cuanto a la prevalencia de uso como ansiolíticos individuales, destacan lorazepam, bromazepam, alprazolam y diazepam, y como hipnótico destaca lormetazepam. A pesar del riesgo de dependencia farmacológica, o de toxicidad conductual y rendimiento psicomotor, son fármacos muy seguros y que se utilizan en períodos largos sin presentar problemas sustanciales en la mayoría de los casos.

Efectos adversos frecuentes y comunes de las benzodiazepinas

- A pesar de sus efectos adversos bien caracterizados, las benzodiazepinas son medicamentos

relativamente seguros. Los efectos adversos más comunes de benzodiazepinas están en relación con sus concentraciones plasmáticas (y por lo tanto con la dosis y la capacidad metabólica del paciente), y con su efecto depresor del SNC. En consecuencia, estos efectos son más frecuentes e intensos en los ancianos, por su menor capacidad metabólica y excretora, y por la mayor sensibilidad de su sistema nervioso a los estímulos depresores.

b. El efecto depresor en el SNC se puede presentar en más del 1% de los pacientes que toman benzodiazepinas como⁵⁻⁷:

1. Sedación y laxitud. Son los efectos adversos más frecuentes (un tercio de los pacientes tratados), junto con ataxia y debilidad muscular
2. Ataxia, con incoordinación motora y pérdida de equilibrio
3. Somnolencia
4. Debilidad muscular
5. Disartria
6. Aumento de tiempo de reacción motora
7. Confusión. La cognición se afecta con menos frecuencia que la función motora.
8. Trastornos de memoria: amnesia anterógrada
9. Efectos paradójicos

c. *Vigilancia de efectos adversos frecuentes y dosis-dependientes*

1. Es necesaria la anamnesis y exploración regulares de la función motora, sobre todo en lo relativo a la debilidad muscular, la ataxia y la disartria.
2. Cuando se toman benzodiazepinas para dormir, el efecto depresor puede persistir una vez que el paciente ha despertado. El paciente infravalora este riesgo, que puede afectar a la conducción de vehículos, al manejo de maquinaria o instrumentos de riesgo, o en pacientes de edad avanzada favorecer las caídas domiciliarias o en la calle.
3. El médico debe vigilar activamente ese riesgo, que puede incrementar la incidencia de fractura de cadera en ancianos, valorando la presencia de los trastornos que mejor se correlacionan con las caídas: trastornos de la marcha, inestabilidad, y trastornos de la visión^{8,9}. Varios estudios han establecido que el tratamiento con benzodiazepinas aumenta entre un 35% y un 110% el riesgo de fractura de cadera, tanto en instituciones asistenciales como en el domicilio particular^{10,11}. Este aumento de la incidencia de fracturas de cadera se ha estimado de un 40% en un estudio europeo con participación española⁴.
4. En estos estudios se ha demostrado que el riesgo afecta tanto a las benzodiazepinas de acción corta como las de acción intermedia o

larga. Algunos estudios indican que las benzodiazepinas de acción corta pueden presentar un riesgo superior a las de acción larga, sobre todo en caídas nocturnas^{10,11}.

5. El consumo de benzodiazepinas aumenta en más de un 200% el riesgo de caídas, que es dosis-dependiente: si el paciente toma una dosis superior a 1 DDD (dosis diaria definida) al día, el riesgo de caídas se duplica frente a la toma de una dosis inferior a 1 DDD. No obstante, el riesgo de fractura de cadera se relaciona más con el inicio del tratamiento, siendo mayor en los primeros días desde su inicio. En tratamientos prolongados, el riesgo es mayor en los seis primeros meses que en los meses siguientes¹⁰.
6. Existen pruebas cada vez más abundantes de que el riesgo de accidentes de tráfico parece relacionado con el empleo de benzodiazepinas de vida media larga, es dosis-dependiente, y más frecuente en las primeras semanas de tratamiento¹². Diversos estudios indican que el uso de benzodiazepinas aumenta en un 54% el riesgo de accidente o lesiones, y se relaciona con la gravedad del accidente¹².
7. La apatía, la amnesia anterógrada y la confusión mental pueden confundirse con otros problemas psiquiátricos en ancianos. Las benzodiazepinas se conocen como "moléculas inhibitoras de adquisición de memoria"¹⁶. Interfieren con la formación y consolidación de la memoria de nuevos contenidos. No afectan la memoria a corto plazo, pero sí la consolidación del contenido en forma de memoria a largo plazo.
8. En los pacientes en tratamiento crónico se afectan todos los dominios cognitivos, con un tamaño del efecto que varía desde -1.3 a -0.42, con un tamaño medio del efecto muy elevado, de -0.74, lo que implica un deterioro relevante en todas las áreas evaluadas¹³. Las disfunciones cognitivas más frecuentes son^{7,14}:
 1. Capacidad visomotora y visoespacial
 2. Velocidad de procesamiento de la información
 3. Aprendizaje verbal
 4. Resolución de problemas
9. Efectos paradójicos: Se han comunicado casos de conducta desinhibida o reacciones de descontrol en pacientes tratados con benzodiazepinas. Las manifestaciones pueden ser⁵: euforia, alucinaciones, sonambulismo o hipomanía.

Efectos adversos graves poco frecuentes de las benzodiazepinas

- a. Raramente, la desinhibición o descontrol da lugar a reacciones paranoicas, ideación suicida o reacciones agresivas⁵. Son más frecuentes en pacientes

con antecedentes de trastornos de la impulsividad o de la personalidad, en pacientes con trastorno límite de la personalidad, y en situaciones de estrés^{7, 15}. Estas reacciones no son más frecuentes con unas benzodiazepinas que con otras, y deben distinguirse de los fenómenos de ansiedad de rebote que se presentan con las benzodiazepinas de acción corta (vida media de eliminación menor de 6 horas, como triazolam u oxazepam)⁵.

- b. Efectos respiratorios^{5, 7}.
 - 1. Las dosis hipnóticas de benzodiazepinas no presentan problemas respiratorios en adultos normales, pero sí pueden hacerlo en niños o en hepatópatas. A dosis altas, como las dosis preanestésicas, las dosis endoscópicas, o las utilizadas en el tratamiento del estatus epiléptico, las benzodiazepinas pueden deprimir la ventilación y producir acidosis respiratoria; estos efectos son muy prominentes en pacientes bronquíticos o con EPOC.
 - 2. En pacientes con apnea obstructiva del sueño, dosis hipnóticas de benzodiazepinas pueden disminuir el tono muscular de las vías respiratorias superiores y potenciar el efecto de los episodios de apnea sobre la hipoxia alveolar, hipertensión pulmonar y carga ventricular del corazón.
- c. Los efectos cardiovasculares de benzodiazepinas son inapreciables en el sujeto normal. A dosis preanestésicas todas reducen la presión arterial y aumentan la frecuencia cardiaca. En el caso de diazepam, este efecto es debido a la reducción del trabajo ventricular y gasto cardiaco⁵.
- d. Embarazo y lactancia^{7, 16}: Aunque aún se plantean algunas dudas, parece que las benzodiazepinas pueden incrementar dos veces el riesgo de labio leporino y hendidura palatina en hijos de madres que han consumido benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Su consumo al final del embarazo se ha asociado con casos de toxicidad en el neonato, y síndrome de abstinencia. Son fármacos muy liposolubles, por lo que pasan a leche materna y pueden producir sedación e hipotermia en el lactante.
- e. Muy raramente se producen reacciones anafilácticas a benzodiazepinas. Se ha comunicado algún caso tras la administración endovenosa de diazepam, atribuible al vehículo de la formulación empleada.
- f. Mortalidad por benzodiazepinas: Algunos datos sugieren que el uso continuado de benzodiazepinas incrementa el riesgo de muerte, sobre todo en pacientes de 60 años o más. Las muertes por envenenamiento en Inglaterra muestran que las ben-

zodiazepinas son la causa del 3.8 % de todas las muertes producidas por intoxicación por un único medicamento¹⁷.

Un problema complejo: Dependencia a benzodiazepinas.

Parece que el principal componente de la dependencia a benzodiazepinas es conductual, más que farmacológico, y que no se presentan habitualmente fenómenos de tolerancia farmacológica y escalada de dosis. Aunque las recomendaciones actuales para la prescripción de benzodiazepinas indican que no deben sobrepasarse las cuatro –seis semanas de consumo continuado, la realidad es que existe un gran número de pacientes que consumen dosis bajas por períodos muy prolongados de tiempo (más de 1-2 años). No obstante, es cierto que el uso crónico de benzodiazepinas suele inducir dependencia y abuso. De hecho, probablemente ha sido el conocimiento de este riesgo, junto con el riesgo de trastornos cognitivos, el factor que más ha contribuido a la reducción en la prescripción de benzodiazepinas en las últimas décadas¹⁸.

- a. Puede desarrollarse dependencia en personas que toman dosis terapéuticas de benzodiazepinas durante periodos prolongados. La dependencia parece más probable en pacientes con historia de abuso del alcohol y en pacientes con trastornos de la personalidad.
- b. Algunas benzodiazepinas, como flunitrazepán, pueden presentar mayor riesgo de abuso que otras⁷.
- c. Los pacientes con dependencia a benzodiazepinas no lo van a percibir como un problema, ya que están consumiendo fármacos con prescripción médica, por lo que entienden que la continuidad de su empleo es debida a una decisión facultativa, y por lo tanto beneficiosa. Si el médico detecta dependencia en un paciente, debe explicárselo como un problema de adaptación del organismo, no como un problema debido a la conducta del paciente.
- d. El síndrome de abstinencia farmacológica es poco frecuente, autolimitado, y habitualmente sin compromiso vital. La retirada del medicamento debe ser
 - 1. protocolizada según guías estructuradas
 - 2. consensuada con el paciente
 - 3. lenta (reducciones del 10-25% cada 1-3 semanas). El tiempo hasta la retirada completa puede prolongarse varios meses. La reducción lenta y gradual debe protocolizarse sobre todo para las benzodiazepinas de acción corta, más problemáticas en este sentido que las de acción larga¹⁹.

4. La supresión brusca del medicamento puede producir:
 1. Tras el uso de dosis moderadas: agitación, ansiedad, depresión, dificultad de concentración, cefaleas, trastornos del sueño, parestesias, hipersensibilidad a estímulos sensoriales, calambres musculares, mioclonias, cambios en la presión arterial, taquicardia.
 2. Tras el uso de dosis elevadas, también pueden aparecer convulsiones, delirio o trastornos psicóticos
- e. Algunas benzodiazepinas, como flunitrazepán, pueden presentar mayor riesgo de abuso⁷.

Bibliografía

1. Hurlé MA, Monti J, Flórez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño. En: Flórez J, editor. Farmacología Humana, 6ª ed. Barcelona Elsevier-Masson 2014. pp 447-65
2. Huerta Alvarez C, Gil García M, Requena Rodríguez G, Bonis Sanz J, Macías Saint-Gerons D, Vicente P, et al. Prevalencia de uso de benzodiazepinas en atención primaria: resultados de la base de datos BIFAP. XII Jornadas de Farmacovigilancia. Canarias, 2013. Ref: 7449427
3. Miñana JS. Utilización de medicamentos en España y en Europa. Aten Primaria 2012; 44: 335-47
4. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JS, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, Petri H. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. Calcif Tissue Int 2012;91:24-31
5. Mihic J, Harris RA. Hypnotics and sedatives. En: Brunton L, editor. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12TH ed. New York McGraw Hill 2011. pp 457-80
6. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. Psychiatr Danub 2010;22:90-3
7. Aronson JK. Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs. Amsterdam, Elsevier. 2009.
8. Leipzig RM1, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. J Am Geriatr Soc 1999;47:30-9
9. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 1999;47:850-3
10. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. CNS Drugs 2003;17:825-37
11. Xing D, Ma XL, Ma JX, Wang J, Yang Y, Chen Y. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int 2014;25:105-20
12. Smink BE, Egberts AC, Luthof KJ, Uges DR, de Gier JJ. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. CNS Drugs 2010;24:639-53
13. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. CNS Drugs 2004;18:37-48
14. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 2:9-13
15. Saias T, Gallarda T. Paradoxical aggressive reactions to benzodiazepine use: a review. Encephale 2008;34:330-6
16. Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2011;33:46-8
17. Charlson F, Degenhardt L, McLaren J, Hall W, Lynskey M. A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:93-103
18. Stewart SH, Westra HA. Introduction to the special issue on: benzodiazepine side-effects: from the bench to the clinic. Curr Pharm Des 2002;8:1-3
19. Rosenbaum JF. Attitudes toward benzodiazepines over the years. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 2:4-8

Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

La normativa europea sobre farmacovigilancia, aprobada en el año 2010 y que entró en vigor en julio de 2012, supone un cambio fundamental en las bases legales de la farmacovigilancia en la Unión Europea. El Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, incorpora al ordenamiento jurídico interno las novedades introducidas por la Directivas 2010/84/UE y 2012/26/UE.

Con el fin de mejorar la eficiencia del seguimiento continuado de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos y tomar las medidas reguladoras pertinentes para que los beneficios superen los potenciales riesgos, se han implantado, a nivel europeo, nuevas herramientas y procedimiento y se ha impulsado la transparencia en el proceso de toma de decisiones y establecido ciertos mecanismos para aumentar la participación de los ciudadanos.

Entre las novedades que introduce la nueva normativa europea y que hace propias el Real Decreto 577/2013, destacan:

- la ampliación de la definición de reacción adversa, de tal manera que incluye cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, incluyendo así las reacciones adversas derivadas de cualquier uso al margen de los términos de la autorización de comercialización, abuso y errores de medicación;
- el establecimiento de criterios claros acerca de las obligaciones y funciones de las partes responsables implicadas;
- el refuerzo de las obligaciones de los titulares de la autorización de comercialización encaminadas a identificar potenciales problemas de seguridad de forma proactiva.
- el aumento en la vigilancia de los nuevos medicamentos y de aquellos en los que se identifique un potencial problema de seguridad que conlleve la necesidad de realizar estudios o medidas específicas para minimizar el riesgo. Estos medicamentos bajo seguimiento adicional tienen un distintivo en la ficha técnica y prospecto para que tanto el profesional sanitario como el ciudadano prioricen la notificación de sospechas de reacciones adversas (triángulo negro invertido ▼);
- la incorporación de nuevas medidas para mejorar la transparencia y la comunicación sobre la seguridad de los medicamentos, atendiendo al derecho a la información de los pacientes y los profesionales sanitarios, y al incremento de su participación y confianza en el sistema sanitario. En este sentido se posibilita la participación de los ciudadanos en la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos lo cual se facilita a través de un formulario electrónico disponible en www.notificaram.es cuyo acceso estará indicado en el prospecto de cada medicamento

Retirada de distintos lotes de atosiban Normon

Atosiban es un péptido sintético que actúa como antagonista competitivo de los receptores de la oxitocina humana disminuyendo la frecuencia de las contracciones y el tono de la musculatura uterina. Está indicado para retrasar el parto prematuro inminente, en mujeres adultas embarazadas que presenten: contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia ≥ 4 contracciones cada 30 minutos, dilatación del cuello uterino de 1 a 3 cm (0 a 3 para las nulíparas) y borrado en $\geq 50\%$, edad gestacional de 24 a 33 semanas completas y frecuencia cardíaca fetal normal.

En el Centro de Farmacovigilancia de la Comunitat Valenciana se recibieron 4 casos de hiponatremia grave por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) en los que se sospechaba del tratamiento con Atosiban Normon®.

En las fichas técnicas de Atosiban Normon® no está descrita hiponatremia como reacción adversa y según su mecanismo de acción no era esperable ni plausible

esta reacción y podría, por tanto, tratarse de un posible nuevo riesgo.

Por ello los casos se presentaron como posible señal al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H). Al mismo tiempo el 27 de Septiembre de 2013 se convocó una reunión con los notificadores y expertos para su evaluación.

Tras la revisión de otros casos notificados en otras CCAA, y dada la trascendencia del caso, el 30 de septiembre de 2013, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) procedió a la recogida urgente de muestras de producto y materia prima para el análisis de las mismas y, en espera de recabar más datos que pudieran explicar la aparición de estos casos, se procedió a la inmovilización cautelar de todos los lotes de las dos presentaciones de Atosiban Normon®.

Tras el análisis de las muestras, por el Laboratorio Oficial de Control de Medicamentos de la AEMPS, se confirmó la contaminación con desmopresina de algunos de los lotes del principio activo atosiban procedentes de Israel. Como consecuencia de estos hechos, se retiraron definitivamente del mercado todos los lotes de producto terminado, que fueron fabricados con lotes de atosiban contaminados con desmopresina y se desinmovilizaron los lotes no afectados.

Notas de seguridad.

DIACEREÍNA: LA EVALUACIÓN EUROPEA CONCLUYE QUE EL BALANCE BENEFICIO-RIESGO ES DESFAVORABLE

Diacereína es un derivado antraquinónico autorizado por primera vez en España en el año 2002 y actualmente comercializado bajo los nombres comerciales Artrizan®, Galaxdar®, Glizolan® y Diacereína Normon®. Su indicación autorizada es el tratamiento sintomático de la artrosis. Forma parte de un grupo de medicamentos denominados fármacos sintomáticos de acción lenta para la artrosis.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la revisión del balance beneficio-riesgo de diacereína en sus indicaciones autorizadas. En base a los datos disponibles actualmente, esta revisión ha concluido que el balance beneficio-riesgo de diacereína es desfavorable, por lo que el PRAC ha recomendado la suspensión de la comercialización en la Unión Europea (UE).

Esta revisión se inició a iniciativa de la Agencia de Medicamentos francesa ante la acumulación de casos de diarrea severa, así como casos de hepatotoxicidad. Se han revisado los datos procedentes de estudios no clínicos, ensayos clínicos y estudios farmacoepidemiológicos, meta-análisis y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

La información procedente de ensayos clínicos muestra que diacereína produce un efecto laxante en el 8,5-50% de los pacientes, descrito en la mayoría de los casos como un efecto leve-moderado. Sin embargo, una proporción elevada de pacientes abandonó el tratamiento (hasta un 23%) o necesitó una reducción de dosis por este motivo, y entre un 1-10% de los pacientes sufrió una diarrea definida como intensa o severa. Los casos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas muestran que en la práctica clínica se han presentado algunos casos graves de diarrea con deshidratación, alteraciones electrolíticas y hospitalización.

Además, se han observado casos de elevación de enzimas hepáticas y se han notificado algunos casos graves de daño hepático agudo en los que se ha considerado que habría una posible relación causal con la diacereína.

En cuanto a su eficacia, los datos procedentes de ensayos clínicos y meta-análisis¹⁻³ muestran una eficacia limitada en artrosis de cadera y rodilla. Además el efecto clínico es en todo caso lento, lo que obliga generalmente a utilizar tratamientos analgésicos y/o anti-inflamatorios adicionales durante las primeras 4-6 semanas con el fin de aliviar los síntomas del paciente. Por otra parte, no hay pruebas para afirmar un efecto de diacereína sobre el deterioro estructural articular de la artrosis o en la progresión de la enfermedad a medio o largo plazo.

En cuanto a la posibilidad de establecer estrategias que puedan prevenir los riesgos observados, el PRAC ha considerado que no puede asegurarse que las posibles medidas para reducir el riesgo de diarrea y de hepatotoxicidad graves puedan ser efectivas en la práctica clínica habitual.

La recomendación del PRAC de suspender la autorización de comercialización de diacereína deberá ser ratificada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y a la espera de que concluya el procedimiento para la decisión final para toda la UE, **la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **No iniciar nuevos tratamientos con medicamentos que contengan diacereína.**
- **Revisar, siguiendo la práctica asistencial habitual, los tratamientos actualmente en curso, con especial atención a la presencia de efectos adversos, y valorar en caso necesario el uso de otras alternativas terapéuticas.**

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

Referencias

1. Rintelen B, Neumann K, and Leeb BF. A Meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. Arch Intern Med 2006; 166: 1899-1906
2. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006 (Review 2009): CD005117
3. Bartels EM, Bliddal H, Schondorf PK, et al. Symptomatic efficacy and safety on diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Osteoarthritis and Cartilage 2010; 18: 289-296

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>

Agradecimiento a los revisores del año 2013

El Comité de Redacción del Boletín de Farmacovigilancia de la Comunitat Valenciana quiere agradecer la labor de los revisores de los artículos de los tres números del año 2013.

Listado revisores

- D'Ocón Navaza, Pilar
- Grau Rubio, M^a Antonia
- Horga de la Parte, José Fco
- López Briz, Eduardo
- Rubio Gomis, Elena
- San Martín Ciges, M^a Dolores
- Zapater Hernández, Pedro

Muchas gracias, esperamos seguir contando con vuestro apoyo en futuros años del Boletín de Farmacovigilancia.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autónomo 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>

