



Actualización Farmacoterapéutica

INTRODUCCIÓN

Una de las cuestiones más importantes en el uso racional de los medicamentos, es el reconocimiento de los riesgos de su utilización. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), son comunes y constituyen uno de los mayores problemas de salud, siendo esencial la monitorización de los fármacos en la etapa posterior a la comercialización. Los ensayos clínicos realizados para evaluar su eficacia y la seguridad se desarrollan habitualmente en un corto periodo de tiempo y en poblaciones de pacientes reducidas por lo que el perfil de seguridad de los nuevos medicamentos casi nunca se encuentra perfectamente delimitado. Estos ensayos tampoco informan sobre su efectividad, es decir, sus efectos beneficiosos en la práctica clínica real.

En este boletín se pretende actualizar la información relevante sobre diversos medicamentos ya evaluados por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Región de Murcia (CIEMPS) sobre todo a partir de recomendaciones emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). No es el objetivo de este boletín reevaluar los medicamentos citados, sino el de ayudarnos a reflexionar sobre las implicaciones que a posteriori pueden tener para los pacientes y el sistema sanitario el uso de medicamentos de reciente comercialización considerando el limitado conocimiento que se posee sobre su eficacia y seguridad.

Principio activo evaluado	Año de Evaluación Nº Boletín	Resultado de la evaluación	Alerta AEMPS relacionada
DABIGATRÁN	2009 Nº 7	INNOVACIÓN MODERADA* La principal innovación es la vía de administración (vía oral), respecto al tratamiento disponible para la misma indicación.	NI MUH 21-2011 Nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal.
ATOMOXETINA	2010 Nº 10	SIN INNOVACIÓN Atomoxetina se considera alternativa al tratamiento con Metilfenidato, sólo en caso de falta de eficacia o contraindicación.	NI MUH 25-2011 Aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.
DRONEDARONA	2010 Nº 14	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.	NI MUH 14-2011 Acontecimientos adversos cardiovasculares y daño hepático.
CILOSTAZOL	2010 Nº 15	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO. No implica cambios en la terapéutica estándar.	NI MUH 9-2011 Reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico.

* Evaluación realizada para la indicación de prevención de episodios tromboembólicos venosos en cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla.

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el CIEMPS, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre profesionales de la salud.

1. DABIGATRÁN.

De nombre comercial Pradaxa®, se autorizó en marzo de 2008, para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, programadas en ambos casos.

En agosto de 2011 fue autorizado para una nueva indicación: en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica (ES) previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda (FE) < 40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática clase-II NYHA (escala New York Heart Association).
- Edad ≥75 años.
- Edad ≥65 años asociada a una de las siguientes enfermedades: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

En octubre de 2011, la AEMPS emitió una nota informativa de seguridad acerca de la aparición de episodios hemorrágicos sobre todo en aquellos pacientes que tienen otros factores de riesgo que incrementan el riesgo de sangrado como son la edad ≥75 años, insuficiencia renal moderada, bajo peso corporal, interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos o patologías que comportan riesgo hemorrágico. A raíz de la notificación en Japón, de varios casos mortales de hemorragias en pacientes tratados con dabigatrán, con objeto de minimizar el riesgo de las mismas, se han publicado las recomendaciones de control de la función renal y para ello antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán se debe evaluar la función renal en todos los pacientes, calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir a pacientes con insuficiencia renal grave (ACr<30ml/min). Durante el tratamiento, la función renal debe ser evaluada en determinadas situaciones clínicas, cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse como en el caso de hipovolemia, deshidratación o con el uso concomitante de determinados medicamentos. Asimismo en los pacientes mayores de 75 años o en aquellos que presenten insuficiencia renal moderada o leve, se debe revisar la función renal al menos una vez al año.

2. ATOMOXETINA.

Atomoxetina (Strattera®) es un inhibidor potente y altamente selectivo del transportador presináptico de la noradrenalina. Se encuentra comercializada desde julio de 2007, estando indicada en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

(TDAH) en niños a partir de los 6 años y adolescentes, como parte de un programa completo de tratamiento. En los ensayos clínicos de seguridad realizados, presentaba alteraciones gastrointestinales de tipo transitorio como reacciones adversas más frecuentes. Con menor frecuencia irritabilidad, somnolencia, mareo, hipotensión ortostática, síncope y aumento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial. Los efectos adversos potencialmente más graves causantes de alerta tras su comercialización fueron la ideación suicida y hostilidad, daño hepático, convulsiones y la prolongación del intervalo QT. Asimismo advertía, de su administración con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, hipertensión y taquicardia y durante el tratamiento era conveniente medir periódicamente la frecuencia cardíaca y tensión arterial.

En un análisis reciente realizado, de los datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados con atomoxetina en niños y adultos, indicó que la mayoría de los pacientes tratados con atomoxetina experimentan un modesto incremento de la presión arterial (incremento medio inferior a 5 mm Hg) y de la frecuencia cardíaca (incremento medio inferior a 10 lpm), tal y como se recoge en la ficha técnica de atomoxetina. Sin embargo, en esta revisión se observó que una proporción de pacientes tratados con atomoxetina (aproximadamente 6-12% de niños y adultos) experimentaron cambios clínicamente relevantes en la frecuencia cardíaca (20 lpm o más) o en la presión arterial (15-20 mm Hg o más) y que en el 15 al 32% de los casos, se mantuvieron en el tiempo o progresaron.

Tomando como base estas conclusiones, se han establecido una serie de recomendaciones, debiendo utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión, taquicardia, o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares y estando contraindicado en casos de enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares graves.

Igualmente al no ser posible identificar factores de riesgo o grupos específicos de pacientes de especial riesgo, se considera necesario una evaluación clínica y cardiovascular antes y durante el tratamiento con este medicamento, especialmente en aquellos pacientes que pueden ser susceptibles de un empeoramiento de su situación clínica por este motivo. La frecuencia cardíaca y la presión arterial se deben medir y registrar en todos los pacientes antes de que comiencen el tratamiento con atomoxetina, así como después de cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses durante el tratamiento. Si el paciente desarrolla síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento, debe ser remitido a un cardiólogo para una evaluación inmediata.

3. DRONEDARONA.

Dronedaron (Multaq®) es un derivado del benzofurano, análogo no iodado de la amiodarona, cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo de los canales iónicos de sodio, potasio y calcio que intervienen en la formación del potencial cardíaco. Se encuentra comercializada en España desde septiembre de 2010, indicado en pacientes adultos clínicamente estables con historia de fibrilación auricular (FA) o FA actual no permanente, con el fin de prevenir la recurrencia de la FA o disminuir la frecuencia ventricular. Las RAM que presentaba con mayor frecuencia en el momento de su evaluación fueron de naturaleza digestiva. Antes de su comercialización este medicamento ya presentaba problemas en su perfil de seguridad ya que el estudio Andrómeda, realizado en 627 pacientes con insuficiencia cardíaca, fue suspendido debido al incremento de la mortalidad (25 muertes con dronedarona frente a 12 en el grupo placebo).

Desde su autorización, se han notificado a nivel mundial casos de alteraciones de pruebas de la función hepática y daño hepatocelular. En enero de 2011, la AEMPS ya informó del riesgo de alteraciones hepáticas, incluyendo las medidas adoptadas para vigilar dicha función durante el tratamiento. Además, durante la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP), se supo que el estudio PALLAS (posautorización) realizado en pacientes con FA permanente y factores de riesgo cardiovascular, cuya indicación no es igual a la de la indicación terapéutica de ficha técnica, tuvo que ser suspendido (julio de 2011) debido al incremento de muerte por IAM y derrame cerebral (dronedaron 1% frente a placebo 0.2%).

En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano ha recibido un total de 12 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con dronedaron y después de reevaluar este medicamento, ha concluido que se mantiene el balance beneficio-riesgo favorable en una población limitada de pacientes con fibrilación auricular y con el objeto de reducir la aparición de reacciones adversas de tipo hepático, pulmonar o cardiovascular, se han introducido una serie de restricciones de uso, nuevas contraindicaciones, así como recomendaciones de sobre la vigilancia y monitorización de los pacientes en tratamiento con dronedaron. Estas nuevas restricciones son las siguientes:

- Dronedaron está únicamente indicada en pacientes adultos clínicamente estables con fibrilación auricular (FA) paroxística o persistente para el mantenimiento del ritmo sinusal después de la cardioversión efectiva.
- Debido a su perfil de seguridad, dronedaron solo debe utilizarse después de considerar otras alternativas de tratamiento. Tanto el inicio del tratamiento como el seguimiento del mismo, debe realizarse bajo la supervisión de un médico especialista en cardiología.

- Además de las contraindicaciones ya reflejadas en la ficha técnica, el tratamiento con dronedaron también se contraindica en pacientes con:

- Inestabilidad hemodinámica.

- Insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o antecedentes de estas.

- FA permanente (FA de duración igual o superior a seis meses, o desconocida, y cuando el médico no considera adecuado realizar nuevos intentos de restablecer el ritmo sinusal).

- Toxicidad renal o pulmonar relacionada con el uso previo de amiodaron.

- El tratamiento con dronedaron debe suspenderse en aquellos pacientes en los que aparezca una nueva condición clínica que suponga una contraindicación en su uso.

- Para el uso seguro de dronedaron, es necesario llevar a cabo una vigilancia de las funciones cardiovascular, hepática, renal y pulmonar en los pacientes en tratamiento:

La evaluación cardiovascular periódica se debe realizar al menos cada 6 meses, incluyendo la realización de un electrocardiograma. En el caso de reaparición de FA sintomática, debe valorarse la suspensión del tratamiento.

En el caso de que el paciente desarrolle FA permanente, se debe suspender el tratamiento.

Evaluar la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento.

Los pacientes deben ser adecuadamente anticoagulados de acuerdo a las guías clínicas sobre FA, monitorizando cuidadosamente el INR después del inicio del tratamiento con dronedaron en pacientes que utilizan antagonistas de la vitamina K.

También debe evaluarse la función hepática antes del inicio del tratamiento, tras una semana de tratamiento, mensualmente durante 6 meses, en los meses 9 y 12, y posteriormente de forma periódica. Si se observa un incremento mayor o igual a 3 veces el límite normal superior (LNS) en los niveles de Alanina aminotransferasa (ALT), deberá realizarse una nueva determinación en el plazo de 48 a 72 horas. Si tras la misma se confirma que los niveles de ALT son a 3 veces al LNS, deberá interrumpirse el tratamiento con dronedaron. Hasta la normalización de la ALT, se realizará una monitorización adecuada y una estrecha vigilancia de los pacientes, por lo que se aconseja informar a los pacientes que contacten inmediatamente con su médico en el caso de que aparezca cualquier síntoma sugerente de daño hepático (tales como dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito). A nivel renal, evaluar los niveles de creatinina plasmática antes del inicio del tratamiento y 7 días después del mismo y a nivel pulmonar se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar.

La aparición de disnea o tos no productiva puede estar relacionada con toxicidad pulmonar, por lo que cuando ésta se sospeche, se debe considerar una evaluación de la función pulmonar, valorándose la suspensión del tratamiento en el caso de que la toxicidad pulmonar se confirme.

Estas nuevas restricciones en las condiciones de uso autorizadas se incorporarán próximamente en la ficha técnica de Multaq®. Adicionalmente, la AEMPS va a iniciar los trámites necesarios para la calificación de este fármaco como medicamento de Diagnóstico Hospitalario.

4. CILOSTAZOL

Cilostazol se encuentra comercializado en España desde el 1 de abril de 2009, bajo los nombres comerciales de Ekistol® y Pletal®. Su indicación autorizada es la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine. Es un inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III con actividad vasodilatadora y de inhibición de la agregación plaquetaria. Al igual que otros inhibidores de esta enzima, posee a nivel cardíaco efecto inotrópico y cronotrópico positivo. A raíz de la nota informativa de la AEMPS, aparecida en mayo de 2011 se han revisado los datos disponibles sobre las sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico, junto con la información aportada por el laboratorio titular de la autorización de comercialización y datos de utilización de cilostazol en España.

La revisión de los casos notificados al SEFV-H indica que una proporción importante de los mismos corresponde a pacientes de edad avanzada (el 70% de los casos son pacientes ≥ 65 años; el 41% ≥ 75 años).

También se han notificado reacciones adversas de tipo hemorrágico en diferentes localizaciones, algunas de ellas graves. En los casos en los que se encuentra

disponible información adicional, se ha observado que estos pacientes recibían tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios.

En lo que respecta al perfil de utilización de cilostazol en nuestro medio, los datos analizados indican que el perfil de los pacientes en tratamiento, es diferente al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que sustentaron la autorización de comercialización. Así, la mayoría de los pacientes en tratamiento son de edad avanzada (el 42% del pacientes tratados tienen más de 74 años de edad) y muchos de ellos reciben de forma concomitante otros medicamentos susceptibles de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con cilostazol como el ácido acetilsalicílico y/o clopidogrel, estatinas, inhibidores de la bomba de protones o antihipertensivos del tipo IECA o ARA-II.

Los medicamentos que interactúan con el metabolismo de cilostazol aumentan sus niveles plasmáticos, lo que potenciaría sus efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos, y por tanto, la posibilidad de aparición de reacciones adversas derivadas de ello. Por otra parte, el uso concomitante de cilostazol con antiagregantes plaquetarios podría potenciar el efecto de estos, aumentando el potencial riesgo de hemorragias. Todo ello hace complejo el manejo clínico de los pacientes polimedicados que reciben además cilostazol, por lo que es necesario considerar antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo las posibles interacciones con otros tratamientos que recibe el paciente, teniendo en cuenta además que el tratamiento de la claudicación intermitente debe basarse fundamentalmente en el abandono del tabaquismo, el ejercicio físico y un tratamiento antiagregante adecuado.

En la evaluación realizada por este Centro se indicaba que cilostazol suponía un aumento del riesgo para los pacientes a los que va dirigido frente al escaso resultado obtenido en los estudios realizados (BET nº 15, año 2010).

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el CIEMPS, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre profesionales de la salud.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 37 52 65/66
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: c/Pinares nº6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciems>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Francisco J. Martínez Cánovas.

ISSN: 1886-533 - D.L.: MU-564-2006