

## *Utilización de Emla® crema (lidocaína y prilocaína) sobre superficies extensas de piel: riesgo de metahemoglobinemia*

(Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 15 de junio de 2012. Ref: MUH (FV), 08/2012)

Emla® es una crema anestésica compuesta por lidocaína (25 mg/g) y prilocaína (25 mg/g) que está indicada para la anestesia tóxica de:

- la piel intacta, en intervenciones menores como punciones e intervenciones quirúrgicas superficiales o procedimientos dermatológicos como por ejemplo la depilación láser.
- la mucosa genital en adultos, antes de intervenciones quirúrgicas superficiales o de anestesia por infiltración.
- úlceras en extremidades inferiores, para facilitar la limpieza mecánica/desbridamiento.

Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano 11 casos de metahemoglobinemia en pacientes que se administraron Emla® sobre superficies extensas de piel. En 9 de estos casos se utilizó el medicamento antes de llevar a cabo una sesión de fotodepilación.

En los casos notificados se describen cuadros de sensación de mareo con cefalea pulsátil, cianosis central y periférica de aparición súbita, 1 o 2 horas después de utilizar Emla® crema, que motivaron en la mayoría de ellos el ingreso en servicio de urgencia hospitalaria. Algunos de estos casos se han publicado en la literatura científica (1-3).

La metahemoglobinemia es una entidad clínica que produce hipoxia tisular. Su principal manifestación clínica es la cianosis que no responde a suplementos de oxígeno a alto flujo, a pesar de confirmarse una baja saturación en sangre arterial. En fases avanzadas puede producir disnea, confusión, fracaso cardiopulmonar, crisis convulsivas, coma e incluso el fallecimiento del paciente. Dado que se trata de una entidad poco común y que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, es necesario un alto índice de sospecha para llegar a su diagnóstico.

Los anestésicos locales que forman parte de Emla® crema, si alcanzan concentraciones suficientemente elevadas en la circulación sistémica, pueden interferir con el mecanismo fisiológico compensador de formación de metahemoglobina.

Dada la gravedad de los casos notificados y debido al uso frecuente en nuestro medio de anestésicos locales en fotodepilación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desea recordar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **Emla® crema es un medicamento de prescripción, por lo que sólo deberá dispensarse con receta médica.**
- La metahemoglobinemia es una reacción adversa descrita en la ficha técnica de Emla® crema.
- **Los facultativos que la prescriban para su uso en superficies extensas de piel y, en concreto, para fotodepilación deberán evitar el uso concomitante de otros medicamentos que pueden incrementar los niveles de metahemoglobina** como sulfonamidas (sulfasalazina, sulfametoxazol, sulfatiazida...), antimicrobianos (cloroquina, dapsona, primaquina), nitritos y nitratos (nitroglicerina, nitroprusiato), anestésicos locales (benzocaína, lidocaína, prilocaína) y otros como flutamida, fenobarbital, quinina, metoclopramida, riluzol, entre otros.
- **En fotodepilación, Emla® crema se utiliza bajo vendaje oclusivo; éste aumenta la absorción sistémica del preparado, por lo que, en el caso de utilizarse en zonas extensas, puede existir un mayor riesgo de metahemoglobinemia.**
- Asimismo, los profesionales sanitarios que la prescriban o dispensen para su uso sobre superficies extensas y, en

concreto, para fotodepilación deberán instruir a los pacientes:

- Para que no utilicen una dosis superior a los 60 gramos de producto (2 tubos).
- Para que se la apliquen en un área máxima de 600 cm<sup>2</sup>, esto es un área de 30 x 20 cm, aproximadamente 1 g/10 cm<sup>2</sup> durante un mínimo de 1 hora y un máximo de 5 horas.

- Para que acudan al médico inmediatamente, si tras la administración del medicamento presentan síntomas o signos sugestivos de metahemoglobinemia como taquicardia, disnea, síntomas neurológicos (en casos graves convulsiones, coma), sensación de mareo con cefalea pulsátil, cianosis central y periférica.

Para mayor información puede leer la ficha técnica de Emla® disponible en el centro de información de medicamentos de la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/>).

## Referencias

1. Román L, Buño Soto A, Alcalde Martín MJ, Fernández Calle P, Oliver Sáez P. Mujer de 18 años con metahemoglobinemia tras utilización de crema anestésica tópica. Rev Lab Clin 2011; 4 (1): 45-9.
2. Moreno Higuera M, López Robles MC, Giner Escobar MP, Cantero Hinojosa J. Metahemoglobinemia debida a la administración de anestésico local previa a depilación con láser. Med Clin (Barc) 2008; 131 (5): 198-9.
3. Pérez-Caballero Macarrón C, Pérez Palomino AS, Moreno Fernández L. Probable metahemoglobinemia tras la administración de EMLA®. An Pediatr (Barc) 2005; 63 (2): 179-80.

## Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y riesgo de depresión

Algunos datos sugieren que el uso de análogos de GnRH se asocia con un incremento de riesgo de depresión, la cual puede ser grave. Se actualizarán las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos en Europa.

Tras el informe de un estudio en Japón en el que describían casos de depresión, incluyendo suicidio, en mujeres con endometriosis tratadas con análogos de GnRH (1), el titular de la autorización de comercialización de leuprorelina llevó a cabo un estudio epidemiológico con la base de datos GPRD (General Practitioner Research Database). Este estudio mostró un incremento de riesgo de nuevos casos de depresión en pacientes de endometriosis y cáncer de próstata y un incremento de riesgo de comportamiento suicida en pacientes de cáncer de próstata tratados con análogos de GnRH.

Por este motivo, las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea decidieron evaluar detalladamente la nueva evidencia disponible a este respecto, teniendo en cuenta el riesgo de este tipo de alteraciones en los pacientes con cáncer de próstata u otras alteraciones que constituyen las indicaciones de los análogos de GnRH. Por otra parte, es conocido que los pacientes de cáncer de próstata tratados con análogos de GnRH tienen mayor riesgo de desarrollar depresión o de em-

peoramiento de una depresión preexistente. Además, también existe un riesgo potencial de cambios de comportamiento y depresión en mujeres tratadas con análogos de GnRH para condiciones no neoplásicas hormono-dependientes.

Los principios activos incluidos en esta revisión han sido: buserelina, goserelina, histrelin, leuprorelina, nafarelin y triptorelin.

Los datos evaluados en esta revisión son los procedentes del estudio llevado a cabo con la base de datos GPRD y los de una evaluación previa de la seguridad de leuprorelina basada en datos publicados (2-11), así como los procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

Los resultados del estudio realizado con la base de datos GPRD mostraron una tasa de nuevos casos de depresión de 1 a 10 casos por 100 pacientes-año en hombres y mujeres tratados con análogos de GnRH.

En las pacientes con endometriosis tratadas con análogos de GnRH se observó un incremento de riesgo de aproximadamente el 50% (RR 1,46; IC 95%: 1,12-1,89), aunque el riesgo observado se solapa con el obtenido en pacientes no expuestas (RR 1,38; IC 95%: 1,29-1,48).

En este mismo estudio, para los pacientes con cáncer de próstata se obtuvo un RR de nuevos casos de depresión de 1,97 (IC 95%: 1,86-2,10), superior al incremento de riesgo asociado al cáncer de próstata en sí mismo (RR 1,45; IC 95%: 1,35-1,55). Se observó un incremento de riesgo de comportamiento suicida en estos pacientes tratados con análogos de GnRH, aunque el número reducido de casos y el carácter retrospectivo y observacional de este estudio, hacen que estos resultados deban interpretarse con cautela.

La revisión de los artículos publicados (2-11) y de los casos procedentes de notificación espontánea muestran que la depresión y los

cambios de comportamiento son riesgos conocidos relacionados con la reducción de los niveles de estrógenos/testosterona durante el tratamiento con análogos de GnRH.

La conclusión de esta revisión ha sido que el riesgo de depresión y cambios de comportamiento debe incluirse de forma consistente en las fichas técnicas de estos medicamentos. Las fichas técnicas y prospectos se actualizarán para incluir advertencias sobre el riesgo de depresión, que puede ser grave, así como sobre la necesidad de informar al paciente y establecer el tratamiento oportuno en caso necesario. Los cambios de comportamiento y depresión se incluirán en la sección de reacciones adversas.

## Referencias

1. Japan Endometriosis Association publishes third national study. April 2007; available under: <http://endometriosis.org/news/support-awareness/japan-endometriosis-association-announces-significantly-adverse-effects-of-gnrh-use/>
2. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology*. 2009; 18: 237-247.
3. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 465-471.
4. Schmidt PJ, Berlin KL, Danaceau MA, Neeren A, Haq NA, Roca CA, Rubinow DR. The effects of pharmacologically induced hypogonadism on mood in healthy men. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 997-1004.
5. Rosenblatt DE, Mellow A. Depression during hormonal treatment of prostate cancer. *J Am Board Fam Pract*. 1995; 8: 317-320.
6. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 142: 53-56.
7. Steingold KA, Cedars M, Lu JK, Randle D, Judd HL, Meldrum DR. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol*. 1987; 69: 403-411.
8. Warnock JK, Bundren JC. Anxiety and mood disorders associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Psychopharmacol Bull*. 1997; 33: 311-316.
9. Bloch M, Azem F, Aharonov I, Ben Avi I, Yagil Y, Schreiber S, Amit A, Weizman A. GnRH-agonist induced depressive and anxiety symptoms during in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2011; 95: 307-309.
10. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 720-725.
11. Toren P, Dor J, Mester R, Mozes T, Blumensohn R, Rehavi M, Weizman A. Depression in women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Biol Psychiatry*. 1996; 39: 378-82.

## *Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y riesgo de diabetes*

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) pueden incrementar el riesgo de aparición de diabetes mellitus en pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad. Es necesario monitorizar a estos pacientes. El balance beneficio-riesgo de las estatinas se mantiene claramente favorable.

Después de la publicación de un metanálisis (1) en el que se observó que el tratamiento con estatinas se asociaba con un ligero incremento de la aparición de diabetes mellitus (DM), las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea han llevado a cabo una evaluación de este riesgo, basada en todos

los datos disponibles.

Diversos ensayos clínicos han analizado el riesgo de aparición de DM asociado al uso de estatinas con cierta inconsistencia en los resultados. Mientras algunos estudios mostraban una reducción de riesgo (2), otros sugerían un incremento del mismo (3-4). Un metanálisis de 13 ensayos clínicos (1) obtuvo resultados que mostraban un ligero incremento de riesgo (odds ratio 1.09; IC 95% 1.02-1.17), estimando sus autores la aparición de 1 caso adicional por cada 1.000 personas-año de tratamiento, lo que representa la aparición de 1 caso por cada 255 pacientes tratados durante 4 años.

Dado el amplio uso que tienen estos medicamentos, un ligero incremento de riesgo puede representar un número relevante adicional de casos de DM por año. Los principios activos incluidos en esta revisión han sido: atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. Para cada uno de estos principios activos se han revisado los estudios clínicos y no clínicos disponibles.

Obtener una conclusión general sobre las estatinas como grupo a través de los resultados de los ensayos clínicos disponibles está sujeto a diversas limitaciones ya que los diferentes estudios analizados presentan variabilidad en cuanto a la inclusión de diferentes tipos de pacientes, duración del estudio y dosis empleadas. Adicionalmente, en la mayoría de los estudios, el diagnóstico de diabetes no constituía un objetivo del estudio y, por tanto, el criterio diagnóstico es variable.

Del análisis de los estudios clínicos y no clínicos disponibles, se ha concluido que existe suficiente evidencia que apoya la relación causal entre el uso de estatinas y la aparición de DM. Sin embargo, este riesgo incrementado parece circunscribirse predominantemente a pacientes con riesgo de desarrollar DM. La glucemia en ayunas aumentada antes de iniciar el tratamiento se considera un factor clave en la identificación de la población en riesgo, otros factores de riesgo incluyen historia de hipertensión arterial, aumento de triglicéridos o incremento del índice de masa corporal (IMC).

Por otra parte, en todos los ensayos clínicos se mostró que el beneficio cardiovascular

de las estatinas es de la misma magnitud en los pacientes que desarrollaron DM que en aquellos en los que no apareció. Aunque se ha estimado la aparición de 1 caso de DM por cada 255 pacientes tratados con estatinas durante 4 años, se considera que con esta misma exposición a estatinas se evitarían 5,4 muertes o infartos de miocardio, además del mismo número de accidentes cerebrovasculares o revascularizaciones coronarias. Por lo tanto, la proporción estimada es de 9 a 1 a favor del beneficio cardiovascular.

A pesar de que se ha concluido que el riesgo de desarrollar DM está incrementado en pacientes susceptibles, los estudios disponibles muestran claramente que el beneficio del uso de estatinas en la reducción de acontecimientos cardiovasculares mayores, se mantiene en este tipo de pacientes. Por lo tanto, el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable, incluyendo aquellos pacientes con riesgo de aparición de DM o en aquellos con DM diagnosticada al inicio del tratamiento.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con estatinas se actualizarán, incluyendo una advertencia indicando que los pacientes en riesgo de sufrir DM (glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, nivel de triglicéridos aumentado o hipertensión arterial), deben ser monitorizados, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica. DM se incluirá como una reacción adversa frecuente en la sección correspondiente de las fichas técnicas y los prospectos.

## Referencias

1. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
2. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus: Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-62.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
4. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.

## Anticonceptivos orales que contienen drospirenona como progestágeno: riesgo de tromboembolismo venoso

Los resultados procedentes de dos nuevos estudios epidemiológicos se muestran en línea con la evaluación a nivel europeo realizada en mayo de 2011 sobre este asunto y con la ficha técnica actualmente autorizada para estos medicamentos: el riesgo de tromboembolismo venoso con el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen drospirenona, es superior al de los AOC que contienen levonorgestrel (AOC de segunda generación) y podría ser similar al de los AOC que contienen desogestrel o gestodeno (AOC de tercera generación).

Es bien conocido que el TEV constituye una posible reacción adversa asociada, aunque con una frecuencia de aparición baja ( $> 1/10.000$  a  $< 1/1.000$  pacientes tratados), a la administración de AOC. Se estima que la incidencia de TEV en las mujeres que no están embarazadas y que no toman AOC se encuentra en torno a los 5-10 casos /100.000 mujeres-año. Esta cifra se eleva hasta aproximadamente 20 casos/100.000 mujeres-año entre usuarias de AOC a base de levonorgestrel y hasta 40 casos/100.000 mujeres-año entre usuarias de AOC formulados con desogestrel o gestodeno. Se estima además, que 60 de cada 100.000 mujeres embarazadas pueden sufrir un EV.

Los AOC compuestos por drospirenona fueron autorizados en la Unión Europea en el año 2000 y desde el momento de la autorización, su posible asociación con acontecimientos tromboembólicos ha sido objeto de continua evaluación y seguimiento. En mayo de

2011 se modificó la ficha técnica de los medicamentos compuestos por drospirenona para reflejar la información sobre TEV procedente de los estudios epidemiológicos disponibles hasta ese momento (1-7).

Desde entonces se han publicado dos nuevos estudios epidemiológicos (8,9) que han sido evaluados para determinar si, a la luz de estos nuevos datos, fuera necesario actualizar la información que actualmente figura en la ficha técnica de los medicamentos que contienen drospirenona.

Tras la evaluación llevada a cabo se ha concluido que el riesgo de TVE asociado a cualquier tipo de AOC (incluidos aquellos que contienen drospirenona como progestágeno) resulta muy bajo. Los resultados de los dos nuevos estudios disponibles se encuentran en línea con la conclusión alcanzada durante la evaluación realizada en mayo de 2011 sobre este asunto, esto es, el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen drospirenona, es superior al de los AOC que contienen levonorgestrel (AOC de segunda generación) y podría ser similar al de los AOC que contienen desogestrel o gestodeno (AOC de tercera generación). Por este motivo no es necesario modificar la información que aparece en la ficha técnica de los medicamentos que contienen drospirenona puesto que resulta consistente con la evidencia científica disponible hasta la fecha.

### Referencias

1. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *Br Med J.* 2009; 339: b2890.
2. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. *Br Med J.* 2009; 339: b2921.
3. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *Br Med J.* 2011; 342: d2151.
4. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *Br Med J.* 2011; 342: d2139.
5. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 587-593.
6. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007; 75: 344-354.
7. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010; 36: 123-129.
8. Gronich N, Lavi I, Rennett G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J.* 2011; 183: E1319-1325.
9. Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Staffa JA. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>.

## Eribulina (Halaven®): riesgo de errores de dosificación

La monoterapia con Halaven® (eribulina) está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada. Halaven está disponible en España como medicamento de uso compasivo.

En la ficha técnica autorizada en la UE, la dosis completa de 1,23 mg/m<sup>2</sup> y las dosis reducidas de 0,97 mg/m<sup>2</sup> y 0,62 mg/m<sup>2</sup> hacen referencia a la eribulina, el principio activo, y no al mesilato de eribulina que es la sal.

En el ensayo pivotal de fase III EMBRACE y en la publicación correspondiente, las dosis a las que se hacía referencia son las de la sal de mesilato de eribulina (1). La información de prescripción en determinadas regiones del mundo, como por ejemplo EE.UU. y

Suiza, también hace referencia a las dosis de eribulina como la sal de mesilato.

- Los médicos prescriptores y los farmacéuticos deben asegurarse de que prescriben y dispensan Halaven de acuerdo con ficha técnica que ha sido autorizada para el producto en la UE.
- La dosis recomendada de Halaven en la ficha técnica autorizada en la UE es de 1,23 mg/m<sup>2</sup> y se refiere a la base del principio activo eribulina.

1. Cortes J et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-23..

Referencias

## Vernakalant ( Brinavess®): reacciones de hipotensión grave

Vernakalant es un antiarrítmico indicado para la conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos, en las siguientes situaciones:

- En pacientes no quirúrgicos: fibrilación auricular ≤ 7 días de duración.
- En pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración.

Se han notificado casos de hipotensión y bradicardia graves, durante e inmediatamente después de la perfusión de vernakalant, incluyendo un caso de shock cardiogénico con un desenlace mortal procedente de un estudio clínico.

Por este motivo, se han reforzado las recomendaciones de monitorización de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Estas recomendaciones son las siguientes:

- Los pacientes deben ser monitorizados durante la perfusión y al menos durante 15 minutos después de que haya finalizado la misma, para vigilar los signos y síntomas de una disminu-

ción súbita en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca. Si aparecen estos signos, con o sin hipotensión o bradicardia sintomáticas, la perfusión de vernakalant debe suspenderse inmediatamente.

- Se recomienda una estrecha vigilancia de las constantes vitales y monitorización continua del ritmo cardíaco durante la administración de vernakalant, y hasta 2 horas después de empezar la perfusión, hasta que los parámetros clínicos y el ECG se hayan estabilizado.
- No se administrará a los pacientes ningún fármaco antiarrítmico intravenoso (clase 1 o clase 3) en el intervalo de las 4 horas previas a la administración de vernakalant, así como durante o hasta 4 horas después de la administración de vernakalant.

Es importante utilizar vernakalant de acuerdo con las indicaciones autorizadas y en la correspondiente población de pacientes, tal y como se describe en la Ficha Técnica de Brinavess®, que se ha actualizado con información y recomendaciones sobre la hipotensión grave.

## Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fracturas óseas

Los inhibidores de la bomba de protones pueden producir un modesto incremento del riesgo de fracturas óseas (vertebrales, de cadera y de muñeca), particularmente cuando se utilizan durante periodos prolongados de tiempo (más de 1 año), predominantemente en pacientes de edad avanzada o en aquellos con factores de riesgo conocidos.

Los IBP constituyen uno de los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados con un importante número de medicamentos comercializados que incluyen diversos principios activos (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol).

Varios estudios epidemiológicos indican la asociación de la aparición de fracturas óseas y el uso de IBP, fundamentalmente en tratamientos prolongados y a dosis elevadas (1-10).

Tras la publicación de dos metaanálisis de estudios observacionales (11,12), las agencias nacionales de medicamentos de la UE han llevado a cabo una nueva revisión de la información disponible, para la que también se ha solicitado a los titulares de la autorización de comercialización los datos disponibles sobre fracturas óseas, procedentes de ensayos clínicos realizados a largo plazo con IBP.

La información procedente de ensayos clínicos a largo plazo (más de un año de duración) no indica el riesgo observado en los estudios epidemiológicos. Sin embargo estos ensayos clínicos no se diseñaron con el objetivo de conocer el efecto sobre alteraciones óseas o

fractura y, por lo tanto, pueden haber excluido pacientes con riesgo de fracturas.

La mayoría de los estudios observacionales, aunque no todos, indican un modesto incremento de riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca, existiendo cierta inconsistencia entre los estudios en relación con la magnitud de este riesgo y la duración del tiempo de tratamiento hasta la aparición de las fracturas, así como cierta variabilidad respecto a los factores de confusión para los que se ajustaron los resultados.

En tres estudios se observó un incremento de riesgo de fractura de cadera con la exposición a IBP durante, al menos, 1 año, 2 años y 7 años respectivamente (1,8,3). En un estudio que excluyó a pacientes con factores de riesgo para fracturas, no se observó asociación entre el uso de IBP y un incremento de riesgo de fracturas (4).

La incidencia observada para fracturas de cadera en uno de estos estudios (8) en el que se ajustó por diversas variables, fue de 2,14 casos/1.000 pacientes-año para la población no expuesta a IBP y 3,24 casos/1000 pacientes-año para la población expuesta al menos a un año de tratamiento con IBP.

En un estudio de cohortes prospectivo mediante cuestionario recientemente publicado (13), llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas, se observó una incidencia de fracturas de cadera de 2,02 casos/1.000 pacientes-año para usuarias de IBP en relación a 1,51 casos/1.000

### Referencias

1. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc.* 2006; 296: 2947-2953.
2. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79: 76-83.
3. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J.* 2008; 179: 319-326.
4. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 951-959.
5. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83: 251-259.
6. de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2009; 20:1989-1998.
7. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, Chen Z. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 765-771.
8. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010; 139: 93-101.
9. Lalmohamed A, Pouwels S, Cooper C, van Staa TP, Leufkens B, de Boer A, de Vries F. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture. *Bone.* 2009; 44(Suppl2): S396-S397.
10. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, Reid DM, Eastell R, Glüer CC. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84: 13-19.
11. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone.* 2011; 48: 768-776.
12. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med.* 2011; 9: 257-267.
13. Hamed Khalili et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372.

pacientes-año en no usuarias de IBP.

Por último, en dos metaanálisis de estudios observacionales publicados (11,12) se observó un incremento de riesgo para cualquier fractura del 20% y 29% respectivamente. Adicionalmente, para fracturas de cadera el riesgo observado fue del 23% y 31% respectivamente, así como del 50% y 56% para fracturas vertebrales. La magnitud del riesgo observado se incrementó con la duración del tratamiento y el aumento de dosis utilizadas.

Tomando como base estos datos, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CHMP,

ha recomendado que este modesto incremento de riesgo de fracturas se incluya en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos de prescripción autorizados que contienen IBP.

La evidencia disponible no se ha considerado suficiente para indicar que este riesgo también se asocia con los medicamentos con IBP que no son de prescripción médica, ya que estos se encuentran autorizados únicamente para el uso a corto plazo.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen IBP se actualizarán con esta nueva información.

## *Colorantes azules utilizados para mapeo linfático (ej. azul patente V, azul sulfán): riesgo de reacciones alérgicas graves*

Los colorantes azules utilizados para realizar el mapeo linfático durante la cirugía de cáncer de mama pueden provocar reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas. Por este motivo, se recomienda tener accesibles los soportes de emergencia adecuados durante al menos una hora después de la administración de dichos colorantes.

Acaba de concluir la evaluación que ha tenido lugar a nivel europeo, sobre el uso de los colorantes azules utilizados en la biopsia del ganglio centinela. Durante el proceso de evaluación llevado a cabo, se han revisado los datos de notificación espontánea, así como los precedentes del estudio ALMANAC (1) y del programa de formación para cirujanos NEW START (2).

Entre 1997 y 2011 se vendieron un total de 2.015.601 unidades del preparado comercial de azul patente V (no disponible en España). Durante ese periodo de tiempo se recibieron 186 notificaciones de reacciones adversas graves, 177 de las cuales fueron reacciones alérgicas en las que no puede excluirse la relación causal con el azul patente V.

En la revisión que se ha realizado se han tenido en cuenta las tasas de incidencia combinada de reacciones alérgicas relacionadas con el uso del azul patente V en el estudio AL-

MANAC y en el programa NEW START. Dicha tasa fue de 0,9% para el total de reacciones alérgicas y de 0,06% para las reacciones alérgicas graves. Sin embargo, se ha considerado que la tasa calculada para estas últimas podría estar infraestimada y se encontraría cercana al 0,1% teniendo en cuenta la tasa de incidencia de reacciones alérgicas graves con azul sulfán (colorante usado en los Estados Unidos).

Dado que los datos sobre notificación espontánea no se encuentran en consonancia con las tasas de notificación que cabría esperar si se tienen en cuenta las tasas de incidencia observadas en el estudio ALMANAC y en el programa NEW START, debe considerarse que también existe cierto grado de infranotificación subyacente.

Como resultado de la evaluación realizada sobre los datos disponibles y el uso de colorantes azules utilizados para la biopsia del ganglio centinela en la Unión Europea se ha considerado necesario informar a los cirujanos sobre el riesgo de aparición de reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas, en aquellos países en los que se encuentran comercializados. Se recomienda, por si fuese necesario, tener accesibles los soportes de emergencia adecuados durante al menos una hora después de la administración de dichos colorantes.

### Referencias

1. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 599-609.
2. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE; NEW START and ALMANAC study groups. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36: 399-403.

## *Lamotrigina: la evidencia disponible actualmente descarta el riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia con lamotrigina*

Después de la revisión de toda la información disponible, no se confirma la relación causal del uso de lamotrigina con un incremento de riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia.

Tras la publicación de los resultados de un estudio observacional, las agencias de medicamentos de la Unión Europea han revisado la información disponible sobre la asociación del uso de lamotrigina con el incremento de riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP: sudden unexpected death in epilepsy).

Dicho estudio (1) sugería un incremento de riesgo de SUDEP en mujeres epilépticas tratadas con lamotrigina respecto a las no tratadas con este antiepiléptico. Este estudio se llevó a cabo después de la publicación por los mismos autores, de 4 casos de SUDEP en pacientes tratados con lamotrigina (2).

En esta revisión, además de estas dos publicaciones, se ha evaluado la información disponible en la bibliografía biomédica (3-7), la procedente de ensayos clínicos con lamotrigina y la de estudios in vitro suministrada por el titular de la autorización de comercialización original (innovador).

SUDEP hace referencia a la muerte súbita de una persona con epilepsia, que generalmente se presenta durante o inmediatamente después de una crisis tónico-clónica. La frecuencia de SUDEP depende de la gravedad de la epilepsia, pero en términos generales se considera que es 20 veces más frecuente que la muerte súbita en la población general.

Análisis previos de SUDEP en ensayos clínicos con lamotrigina indican una incidencia de 3,5 casos por 1.000 personas-año. Esta tasa es similar a la observada con otros antiepilépticos como levetiracetam, gabapentina y topiramato. En la bibliografía médica, existe una gran variabilidad de los datos de incidencia de SUDEP según la población epiléptica estudiada, variando de 0,09-0,35/1.000 personas-año en poblaciones no seleccionadas de nuevos ca-

sos de epilepsia (incidentes), 0,9-2,3/1.000 personas-año en población general con epilepsia, 1,1-5,9/1.000 personas-año en pacientes refractarios ó 6,3-9,3/1.000 personas-año en pacientes candidatos a cirugía.

Los estudios que motivaron esta revisión (1,2) tienen algunas limitaciones. En ambos casos se trata de observaciones casos-control en los que no se ajustó por otros factores clínicos asociados a SUDEP. En el caso del primer estudio (1), en el que se observó que SUDEP era más frecuente en mujeres que en hombres, esto podría estar motivado por el uso de anticonceptivos orales, los cuales se relacionan con la disminución (uso del anticonceptivo) o incremento (semana libre de anticonceptivo) de los niveles de lamotrigina, lo que puede afectar al control de las crisis. Este estudio fue llevado a cabo antes de que la información sobre esta interacción se incluyese en las fichas técnicas de lamotrigina. Por otra parte, los casos de SUDEP observados en ambos estudios fueron reducidos (26 casos en el primero y 4 casos en el segundo). Teniendo en cuenta estas limitaciones, la dimensión de esta señal podría estar sobreestimada.

Un meta-análisis recientemente publicado (5) que incluyó 112 ensayos clínicos que compararon tratamiento antiepiléptico complementario frente a placebo en pacientes con crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas, mostró que el tratamiento antiepiléptico complementario a dosis efectivas, parece reducir en más de 7 veces la incidencia de SUDAP probable o definitiva en relación con placebo en pacientes con crisis no controladas. En este estudio se incluyeron 16 ensayos clínicos con lamotrigina como tratamiento complementario en epilepsia refractaria.

Otras dos publicaciones recientes (6,7) han analizado los datos procedentes de cuatro estudios caso-control, los cuales incluían pacientes epilépticos como controles. El análisis agrupado de estos estudios mostró que ninguno de los medicamentos antiepilépticos estudiados se asoció con un incremento de ries-

go de SUDEP en monoterapia o en politerapia cuando se tuvo en cuenta la frecuencia de las crisis generalizadas tónico-clónicas. Esto supone que el aumento de riesgo de SUDEP se relaciona más con el número de este tipo de crisis que con el medicamento antiepiléptico.

Por último, los datos procedentes de la base de datos de ensayos clínicos del laboratorio innovador muestran que la tasa de incidencia de SUDEP con lamotrigina se sitúa dentro del rango de la incidencia observada para la población con epilepsia refractaria. Se ha requerido al titular de la autorización de comercialización innovador que haga una nueva estimación de la tasa de SUDEP en los ensayos clínicos con lamotrigina. Los resultados se esperan para el último trimestre de 2012.

La conclusión de esta revisión ha sido que la evidencia disponible no confirma la señal de un incremento de riesgo de SUDEP asociado a lamotrigina y que en este momento no es necesario adoptar medidas reguladoras sobre el uso de este medicamento. Se considera como factor de riesgo importante la falta de control de las crisis tónico-clónicas generalizadas; y la politerapia, sexo masculino y edad temprana de inicio de la epilepsia como otros factores de riesgo adicionales.

pacientes-año en no usuarias de IBP.

Por último, en dos metaanálisis de estudios observacionales publicados (11,12) se observó un incremento de riesgo para cualquier fractura del 20% y 29% respectivamente. Adicionalmente, para fracturas de cadera el riesgo observado fue del 23% y 31% respectivamente, así como del 50% y 56% para fracturas vertebrales. La magnitud del riesgo observado se incrementó con la duración del tratamiento y el aumento de dosis utilizadas.

Tomando como base estos datos, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CHMP, ha recomendado que este modesto incremento de riesgo de fracturas se incluya en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos de prescripción autorizados que contienen IBP.

La evidencia disponible no se ha considerado suficiente para indicar que este riesgo también se asocia con los medicamentos con IBP que no son de prescripción médica, ya que estos se encuentran autorizados únicamente para el uso a corto plazo.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen IBP se actualizarán con esta nueva información.

## Referencias

1. Aurlen D, Larsen J, Tauboll E, Gjerstad L. Increased incidence of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) with lamotrigine in Rogaland County, Norway [abstract]. 2010; 64th Meeting of the American Epilepsy Society.
2. Aurlen D, Tauboll E, Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy: increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand.* 2007; 115:199-203.
3. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet.* 2011; 378: 2028-38.
4. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012; 53: 227-33.
5. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 961-8.
6. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser A; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia.* 2011; 52: 1150-1159.
7. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser WA; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk?: a combined analysis. *Epilepsia.* 2012; 53: 249-52.