

iBoletín **informativo**

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE ARAGON

Número 22. Mayo 2007

■ Notificación Electrónica.

■ Notas informativas.

- Uso de la Asociación Amoxicilina-Ácido Clavulánico riesgo de Hepatotoxicidad.
- Riesgo de alteraciones renales asociadas al uso de Tenofovir.
- Elidel®/Rizan® (Pimecrolimus) y Protopic® (Tacrolimus) y riesgo de tumores (nueva información).
- Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes.
- Uso de la Lamotrigina durante el embarazo: riesgo de fisuras orales.
- Extracto de la raíz de "Cimifuga Racemosa" y lesiones hepáticas.
- Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y aine tradicionales.

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, es fundamental para la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos de los medicamentos comercializados.

La ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, recoge el deber de los profesionales sanitarios de comunicar dichas sospechas con celeridad a los Centros de Farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma.

En este sentido y de cara a facilitar el proceso de la notificación de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios de Aragón, ofrecemos ahora la posibilidad adicional de que dicha notificación se realice por vía electrónica. Para ello, puede accederse directamente al formulario estandarizado de recogida de datos conocido como "tarjeta amarilla" en la dirección:

<https://alba.aragon.es/salud/ram/>

o bien hacerlo a través de la página:

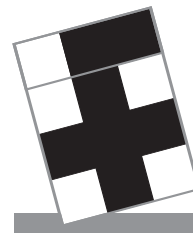
<http://www.saludpublicaaragon.com/>

(en el apartado Vigilancia, apartado Farmacovigilancia, Notificaciones/Tarjeta amarilla).

Esta notificación electrónica se realiza en condiciones que garantizan la confidencialidad y seguridad de los datos transmitidos, ya que se accede a través de un servidor seguro y, por tanto, la información intercambiada se envía cifrada.

Los profesionales sanitarios que lo deseen podrán seguir utilizando los cauces habituales (teléfono, tarjeta amarilla tradicional).

Dra. Cristina Navarro Pemán



CENTRO DE
FARMACOVIGILANCIA
DE ARAGON

Notas informativas

USO DE LA ASOCIACIÓN AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD

A la luz de varios estudios recientemente publicados, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha evaluado el riesgo de toxicidad hepática asociado al uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (amoxiclavulánico) en España y ha recomendado a la AEMPS informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones de su evaluación, las cuales fueron las siguientes:

1. El riesgo de hepatotoxicidad aguda de amoxiclavulánico es conocido desde hace años y se encuentra recogido en la ficha técnica de todos los productos comercializados en España. El patrón funcional de hepatotoxicidad puede ser variable, aunque hasta ahora se han descrito fundamentalmente lesiones colestásicas y mixtas que parecen relacionarse con una edad más avanzada. El mecanismo fisiopatológico de producción de la toxicidad es desconocido, si bien una proporción relevante de pacientes presenta signos concomitantes de hipersensibilidad.
2. La lesión hepática aguda puede ocurrir durante el tratamiento y hasta varias semanas después de finalizado el mismo. No se ha demostrado que la monitorización de la función hepática pueda servir para prevenir o detectar precozmente la lesión hepática.
3. La incidencia estimada de hepatotoxicidad en los adultos es de 1 caso por cada 10.000 cursos de tratamiento. La frecuencia podría ser inferior en población pediátrica (<16 años), aunque se carece de información apropiada en este segmento de edad. Aunque se han apuntado algunos factores de riesgo (edad superior a 60 años y la duración de tratamiento), en principio todos los pacientes que tomen el medicamento son susceptibles de presentar hepatotoxicidad.
4. En el año 2004, se ha estimado que a cargo del Sistema Nacional de Salud se han dispensado más de 5,6 millones de cursos de tratamiento de amoxiclavulánico en adultos y 1,6 millones en niños, representando el 51% del consumo extrahospitalario de todos los beta-lactámicos y el 34% de todos los antibióticos.
5. De acuerdo con los datos del Registro realizado en España por el Grupo Español para el Estudio de la Enfermedad Hepática inducida por Medicamentos, la hepatotoxicidad aguda inducida por amoxicilina-ácido clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta. Esto se debe al elevado uso que se rea-

liza de este medicamento, que convierte una reacción adversa de baja frecuencia en un problema de salud pública.

6. La asociación amoxicilina-a. clavulánico sólo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas. Según los expertos consultados, el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado. En este sentido debe recordarse que:

- La resistencia adquirida del neumococo (*S. pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.
- Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales y en general no requieren tratamiento antibiótico. Las infecciones causadas por *S. pyogenes* son susceptibles de tratamiento con penicilina V o con amoxicilina. Dado que el *S. pyogenes* no es productor de beta-lactamasas, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia a los antibióticos antes citados y se desaconseja su uso.
- Para conocer el tratamiento empírico adecuado a cada infección según la localización y el patrón epidemiológico en España se recomienda consultar las guías clínicas de las sociedades científicas (protocolos clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica –SEIMC-, Asociación Española de Pediatría, Academia Americana de Pediatría). También se recomienda seguir el documento sobre utilización de antibióticos en atención primaria recientemente publicado por varias sociedades científicas.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, quiere destacar que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico es muy eficaz para las infecciones causadas por bacterias habitualmente sensibles a amoxicilina que pueden adquirir resistencia a la misma a través de la producción de beta lactamasas. Por tanto, el uso de amoxicilina-ácido clavulánico debería reservarse para este fin. Cuando se utiliza bajo prescripción médica en las indicaciones apropiadas, la relación beneficio-riesgo de amoxicilina-ácido clavulánico es muy favorable.

RIESGO DE ALTERACIONES RENALES ASOCIADAS AL USO DE TENOFOVIR

Tenofovir es un análogo de nucleósido indicado en el tratamiento de la infección por el virus VIH-1 en adultos. Se encuentra comercializado como monofármaco (Viread®) y en asociación con otro análogo de nucleósido, la emtricitabina (Truvada®).

Asociadas al tratamiento con tenofovir pueden presentarse alteraciones renales (insuficiencia renal incluyendo casos agudos, tubulopatías incluyendo síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica). Estas potenciales reacciones adversas se describen en la ficha técnica de Viread® y de Truvada®, en las cuales también se incluyen recomendaciones concretas sobre la vigilancia de la función renal de pacientes tratados con tenofovir y pautas de administración en pacientes con insuficiencia renal con objeto de reducir en lo posible la aparición o agravamiento de alteraciones renales.

No obstante, a pesar de esta información y de la distribuida con anterioridad por la Compañía titular de la autorización de comercialización (Gilead Sciences), se han notificado casos de alteraciones renales en pacientes en los que no se habían puesto en práctica las referidas recomendaciones de la ficha técnica. Actualmente se está evaluando en Europa toda la información disponible al respecto.

En consecuencia, con objeto de reducir en lo posible la aparición o agravamiento de alteraciones de la función renal, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario recordar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos respecto al tratamiento con tenofovir, recogidos en las fichas técnicas de Viread® y Truvada®:

- Se recomienda la monitorización de la función renal (mediante medición del aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del tratamiento con tenofovir, cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses en todos los pacientes. En pacientes con riesgo o historia de disfunción renal, y en pacientes con insuficiencia renal, se debería considerar monitorizar la función renal con mayor frecuencia (ver sección 4.4. de las fichas técnicas).
- Si se observase un valor del fosfato sérico < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min (ver sección 4.2 de la FT), la evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa y potasio en sangre y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal) y ajustarse el intervalo de dosis (ver sección 4.4. de las fichas técnicas).

Además, debería considerarse la interrupción del tratamiento con tenofovir en pacientes con una disminución del aclaramiento de creatinina a < 50 ml/min o disminución del fosfato sérico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l):

- Es necesario un ajuste del intervalo de dosis en los pacientes con insuficiencia renal previa que reciben tenofovir, o en pacientes que por cualquier razón desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento (ver sección 4.2. de las fichas técnicas).
- Debe evitarse el uso de tenofovir de forma concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos. Si el uso concomitante de tenofovir y fármacos nefrotóxicos es inevitable, ha de controlarse semanalmente la función renal (sección 4.4 y 4.5 de las fichas técnicas).

ELIDEL®/RIZAN® (PIMECROLIMUS) Y PROTOPIC® (TACROLIMUS) Y RIESGO DE TUMORES (NUEVA INFORMACIÓN)

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha hecho público el resultado final de la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) acerca de la seguridad de pimecrolimus (Elidel® /Rizan®) y tacrolimus (Protopic®), iniciada para evaluar la posible asociación entre el uso de estos productos y la aparición de tumores, fundamentalmente de tipo cutáneo y linfomas.

Las conclusiones finales del CHMP son las siguientes:

1. El balance beneficio/riesgo de estos productos se mantiene favorable, aunque deben ser utilizados con gran precaución al objeto de reducir en lo posible el riesgo potencial de cáncer de piel y linfomas.
2. Sobre la base de los datos actualmente disponibles, el CHMP no puede concluir en que medida el uso de Elidel®/Rizan® o Protopic® puede asociarse a los casos notificados de cáncer de piel y linfoma. El CHMP ha solicitado a las Compañías titulares de la autorización de estos productos la obtención de mayor información relativa a la seguridad a largo plazo.
3. El CHMP ha recomendado introducir cambios en la ficha técnica y el prospecto el fin de informar a médicos y pacientes sobre los potenciales riesgos a largo plazo asociados con el uso de estos productos.
4. Las indicaciones autorizadas de Elidel®/Rizan® y Protopic® después de la revisión realizada por el CHMP son las siguientes:
 - **Elidel/Rizan:** tratamiento en pacientes de 2 años de edad o mayores de la dermatitis atópica leve o moderada, cuando el tratamiento con corticosteroides tópicos no es aconsejable o no es posible. Esto puede ser debido a:
 - Intolerancia a corticosteroides tópicos
 - Falta de efecto de corticosteroides tópicos
 - Uso en la cara y cuello donde el tratamiento con corticosteroides tópicos puede ser inadecuado
 - **Protopic:** tratamiento en adultos (crema al 0.1 y al 0.03%) o niños de 2 años de edad o mayores (únicamente crema al 0.03%) con dermatitis atópica moderada o grave que no responden adecuadamente o son intolerantes a los tratamientos convencionales como los corticoides tópicos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea recordar a los profesionales sanitarios las recomendaciones sobre los siguientes aspectos:

1. Elidel[®]/Rizan[®] y Protopic[®] están indicados para el tratamiento de la dermatitis atópica en adultos y en niños a partir de los dos años de edad que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales (corticoides tópicos). No deben utilizarse como primera línea de tratamiento.
2. No deben utilizarse en pacientes inmunocomprometidos, ni en menores de 2 años.
3. Ambos productos deben administrarse durante periodos cortos de tiempo y en el tratamiento a largo plazo se hará de forma intermitente, utilizando las dosis mínimas necesarias para controlar la sintomatología del paciente. En el caso de que la sintomatología no mejore o empeorase, debe confirmarse el diagnóstico y considerarse otras opciones terapéuticas

El tratamiento con Elidel[®]/Rizan[®] o Protopic[®] debe iniciarse únicamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de dermatitis atópica.

FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN MAYOR: AMPLIACIÓN DE LA INDICACIÓN PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa que ha finalizado la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA acerca del balance beneficio-riesgo del uso de fluoxetina para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes.

El CHMP ha emitido un dictamen favorable para ampliar la indicación de fluoxetina a niños de 8 años de edad o más y adolescentes con depresión moderada a severa que no responden a psicoterapia.

El CHMP ha concluido que el balance beneficio/riesgo de fluoxetina en esta indicación es favorable, aunque el laboratorio titular de la autorización de comercialización deberá realizar estudios adicionales para garantizar que la seguridad de fluoxetina en este grupo de población se mantiene aceptable.

La evaluación para esta indicación se ha basado fundamentalmente en los resultados de tres ensayos clínicos controlados frente a placebo de 9 a 12 semanas de duración, en los que se incluyeron 750 niños y adolescentes. También se ha revisado la información procedente de estudios clínicos y experimentales en relación con el efecto de fluoxetina sobre el crecimiento, desarrollo sexual y comportamiento suicida (ideación suicida e intento de suicidio).

Las conclusiones del CHMP han sido las siguientes:

- Fluoxetina muestra un efecto positivo en los estudios en depresión mayor en niños y adolescentes.
- Fluoxetina únicamente debe utilizarse, conjuntamente con psicoterapia, en pacientes que no responden a

psicoterapia sola después de 4-6 sesiones.

- La dosis inicial es de 10 mg/día, pudiéndose incrementar a 20 mg/día después de una a dos semanas de tratamiento.
- Si no se obtiene beneficio clínico al cabo de 9 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento.
- Se deben investigar con mayor profundidad los efectos de fluoxetina sobre el desarrollo sexual, el comportamiento emocional y la toxicidad testicular. El laboratorio titular de la autorización de comercialización (Lilly) deberá poner en marcha estudios que permitan obtener datos de seguridad de los niños en tratamiento, en particular referentes al desarrollo sexual.
- Los profesionales sanitarios y los familiares que atienden a los niños y adolescentes en tratamiento con fluoxetina deben vigilar cuidadosamente el comportamiento suicida, particularmente durante el inicio del tratamiento.

En consecuencia, pendiente de su autorización formal por la Comisión Europea, la extensión para niños y adolescentes de la **indicación de fluoxetina en depresión mayor es la siguiente:**

“Niños y adolescentes de 8 años de edad o más: Episodio depresivo mayor de moderado a severo, si la depresión no responde a terapia psicológica después de 4-6 sesiones. La medicación antidepresiva se debería ofrecer a un niño o un adulto joven con depresión moderada a severa únicamente en combinación con terapia psicológica”

USO DE LAMOTRIGINA DURANTE EL EMBARAZO: RIESGO DE FISURAS ORALES

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad relativos al uso de lamotrigina (Lamictal[®], Crisomet[®], Labileno[®], lamotrigina EFG) durante la gestación.

Las indicaciones autorizadas de lamotrigina son el tratamiento de la epilepsia y la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Datos publicados recientemente, procedentes de un registro norteamericano de mujeres embarazadas que utilizan medicamentos antiepilépticos (NAAED: *North American Antiepileptic Drug Registry*), sugieren que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre de gestación podría incrementar el riesgo de fisuras orales (fisura palatina y fisura labial no asociada a fisura palatina)

El registro NAAED ha estimado una prevalencia de fisuras palatinas de 8,9 por 1000 en mujeres tratadas con lamotrigina en monoterapia durante el primer trimestre de embarazo. Esta prevalencia se comparó con los datos procedentes del registro BWH (*Brigham and Women's Hospital-Boston*) como grupo representativo de la población

general, en el que se ha estimado una prevalencia de 0,37/1000, obteniéndose un Riesgo Relativo de 24 (RR, IC 95%: 10-57,4). Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la prevalencia global de malformaciones graves entre el registro NAAED y la población de referencia.

Con objeto de confirmar este incremento de riesgo, se han revisado los casos procedentes de otros registros de este tipo procedentes de países europeos, Australia y de estudios publicados en la bibliografía, sin que se haya podido constatar el incremento de riesgo detectado en el registro NAAED. No obstante, se han iniciado nuevos estudios en registros con mayor número de mujeres embarazadas que han sido tratadas con lamotrigina y con otros antiepilépticos.

En consecuencia, la AEMPS, mientras se aportan nuevos resultados de estudios en marcha y siguiendo el principio de precaución considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- El uso de lamotrigina durante el embarazo debe realizarse valorando en cada caso individual el balance beneficio-riesgo, utilizando la dosis mínima eficaz y teniendo en cuenta que otros antiepilépticos se han asociado con riesgo de malformaciones congénitas.
- Debe evitarse la supresión o disminución brusca de dosis ya que existe el riesgo de que se presenten nuevas crisis epilépticas con el consiguiente riesgo para la madre y el feto.
- Se debe informar sobre este potencial riesgo a las pacientes que deseen un embarazo y estén en tratamiento con lamotrigina, recomendando la planificación adecuada del embarazo con objeto de minimizar el posible riesgo de malformaciones congénitas asociado a lamotrigina.

EXTRACTO DE LA RAÍZ DE “CIMICIFUGA RACEMOSA” Y LESIONES HEPÁTICAS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha recibido información del Comité de Plantas Medicinales de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) respecto de la posible asociación del uso del extracto de la planta conocida como “*Cimicifugae racemosae rhizoma*” con lesiones hepáticas agudas.

El extracto de la raíz “*Cimicifuga racemosa*” está comercializado en España en diversos productos comerciales, que se utilizan para el tratamiento de síntomas ligados a la menopausia, tales como sofocos, sudoración, trastornos del sueño y nerviosismo.

Aunque se ha notificado una diversidad de casos de lesiones hepáticas agudas de distinta gravedad en todo el mundo, solo en cuatro parece haber una secuencia temporal razonable con el producto y, aún en estos, la relación de causalidad no ha podido ser establecida con garantías. En España, el Sistema de Farmacovigilancia no tenía registrado ningún caso en el momento de realizar la presente nota.

No obstante, debido a la gravedad potencial del problema y como medida de precaución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en línea con la nota publicada por la EMEA, recomienda seguir las siguientes instrucciones:

Recomendaciones a los profesionales sanitarios:

- Se debe interrogar a los pacientes sospechosos de tener una lesión hepática aguda, sin una clara etiología, sobre el uso de plantas medicinales, bien en forma de productos farmacéuticos o bien adquiridos en herbolarios u otros establecimientos, y concretamente del uso de productos que contengan *Cimicifuga racemosa*.
- Si se sospecha en algún caso la asociación con los productos que contengan *Cimicifuga racemosa*, se debe notificar lo antes posible al centro de farmacovigilancia correspondiente de su Comunidad Autónoma.

ACTUALIZACIÓN SOBRE LOS RIESGOS DE TIPO ATERTROMBÓTICO DE LOS COXIBS Y AINE TRADICIONALES

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera necesario informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP), sobre los nuevos datos de los riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los anti-inflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE-t).

Origen de los nuevos datos

La nueva información tiene su origen en las siguientes fuentes:

- Meta-análisis publicado² de ensayos clínicos realizados que han comparado inhibidores selectivos de la COX-2 (Coxibs) con placebo o con AINE-t.
- Meta-análisis publicados^{3,4}, de estudios epidemiológicos observacionales, que han analizado el riesgo de problemas cardiovasculares graves en pacientes a los que se les han prescrito AINE, en comparación con pacientes no tratados, en la práctica clínica real.
- Datos proporcionados a las autoridades reguladoras europeas por las compañías titulares de diferentes Coxibs, procedentes del análisis de los resultados de ensayos clínicos recién finalizados, o bien de nuevos análisis de ensayos clínicos ya conocidos:
 - Con celecoxib comparado con placebo: APC – Adenoma Prevention with Celecoxib⁵, PreSAP – Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps⁶
 - Con rofecoxib comparado con placebo: estudio APPROVe⁷
 - Con etoricoxib comparado con diclofenaco: programa de ensayos clínicos MEDAL (nuevo estudio recientemente finalizado, próximo a publicarse)

Conclusiones científicas

Las conclusiones que se extraen para diferentes AINE, que la AEMPS considera que deben conocer los profesionales sanitarios, son las siguientes:

- **Coxibs:** los datos actualizados continúan indicando un mayor riesgo aterotrombótico (principalmente de infarto de miocardio, e incluyendo ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en algunos estudios) en comparación con pacientes no tratados. Este riesgo puede suponer, para la mayoría de los pacientes, unos 3 casos extra de episodios aterotrombóticos por cada 1000 años-paciente en tratamiento. Para la población de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, aunque en términos relativos el riesgo es similar (un riesgo relativo cercano a 2), en términos absolutos el riesgo es mayor⁸.

- **Diclofenaco:** la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos Coxibs y, en particular, de acuerdo con los resultados del programa de ensayos clínicos MEDAL, al de etoricoxib. Los datos definitivos de este estudio están aún pendientes de su publicación.

- **Ibuprofeno:** la administración de dosis de 2400 mg /día (es la dosis máxima autorizada actualmente, y sólo en procesos inflamatorios) puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Por otra parte, para dosis de 1200 mg /día (o inferiores), que son las dosis analgésicas generalmente prescritas y la dosis máxima para los medicamentos con ibuprofeno que no requieren prescripción médica, los estudios epidemiológicos no han demostrado un incremento de riesgo^{3, 4}.

- **Naproxeno:** los datos actuales sugieren que la administración de 1.000 mg /día implica menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los Coxibs. Sin embargo, de ello no puede deducirse un efecto protector. Debe tenerse en cuenta, por otra parte, que en estudios epidemiológicos, naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno^{9, 10, 11, 12}.

- **Otros AINE:** Para el resto de AINE comercializados en España los datos son muy limitados o inexistentes. Ello se debe a su menor utilización a nivel mundial y a que no han sido elegidos como grupo de comparación en los ensayos clínicos realizados con los Coxibs. Por tanto, no puede excluirse en ningún caso un incremento de riesgo aterotrombótico.

Así pues, los datos ahora disponibles sugieren que los AINE-t, en diversa medida, podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan con dosis altas y de forma continuada.

Recomendaciones:

- Los AINE son medicamentos con un valor relevante para el alivio sintomático de los pacientes, y en particular de aquellos con procesos reumatológicos inflamatorios crónicos.
- **El balance global entre los beneficios terapéuticos de los AINE y sus riesgos continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de uso autorizadas.** Los nuevos datos sobre los riesgos de tipo aterotrombótico, no modifican esta conclusión general.
- Los AINE se deben utilizar a las **dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible** para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.
- **La prescripción de AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.** La elección de un determinado AINE debe seguir también este principio. **No se recomiendan cambios de un AINE por otro sin que el médico prescriptor considere detalladamente estos elementos, así como las preferencias del paciente.**

Los nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de los AINE, junto con los disponibles sobre otros riesgos, en particular los gastrointestinales, hacen necesaria la actualización y armonización de la información de estos productos.

Referencias:

1. EMEA Press Release: European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. CHMP 24 oct 2006 (<http://www.emea.eu.int/humans/opiniongen/nsaids06.htm>)
2. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-05.
3. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo, García Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 93: 266-74.
4. McGettigan P and Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006 0: 296.13.jrv60011 (Published online: September 12, 2006)
5. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al, for the APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355: 873-84.
6. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al, for the PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355: 885-95.
7. Lağakos SW. Time-to-event analyses for long-term treatments—the APPROVE trial. *N Engl J Med* 2006; 355: 113-17.
8. Solomon SD, Pfeffer MA, John J.V et al. Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in Two Trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. *Circulation* 2006; 114: 1028-1035.
9. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(14):2093-9.
10. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003(135):43-9.
11. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27(6):411-20.
12. Lanas A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut* 2006; on line first: gut.2005.080754.

Centro de Farmacovigilancia de Aragón Dirección General de Salud Pública

c/ Ramón y Cajal 68 • 50004 Zaragoza • Teléfono: 976 714557 • Fax: 976 715655

Correo electrónico: fvigilan@aragon.es

<https://alba.aragon.es/salud/ram> • <http://www.saludpublicaaragon.com/>



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Sistema Español de Farmacovigilancia



Departamento de Salud y Consumo