

BOLETÍN DEL CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA RIOJA

Gobierno de La Rioja
www.riojasalud.es



ÍNDICE

- ▶ 1. Comunicaciones sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios 2009. (Continuación)
Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos.
- ▶ 2. Información sobre anticoncepción de urgencia con Levonorgestrel

Comité de Redacción compuesto por:
Ana Marauri Baños, M^a Paz Eleta Narváez y M^a José Aza Pascual Salcedo.

1. RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DEL MAXILAR ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS

Nota informativa 2009/10.

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI_2009-10_bisfosfonatos.pdf

25/09/09

Los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos que reducen la velocidad de recambio óseo inhibiendo la resorción, principalmente mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos. Se usan en pacientes con enfermedades oncológicas (hipercalcemia tumoral, metástasis óseas osteolíticas) y en patología reumatológica (osteoporosis posmenopáusica o inducida por corticoides, enfermedad ósea de Paget). En España están disponibles los principios activos alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zoledronato.

La osteonecrosis del maxilar (ONM) se asoció primeramente al tratamiento con bisfosfonatos a dosis muy elevadas, sobre todo con la utilización de zoledronato y pamidronato por vía intravenosa en indicaciones oncológicas, aunque posteriormente se han comunicado casos asociados al tratamiento con bisfosfonatos orales prescritos para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget y otros usos no oncológicos.

Definición

La ONM es una reacción adversa grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Un problema es que no existe una única definición universalmente aceptada. La Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) publicó que un paciente debe presentar las 3 siguientes características para determinar que padece ONM asociada a bisfosfonatos:

- Hueso expuesto o necrótico en la región máxilofacial que ha persistido durante más de 8 semanas
- Ausencia de historia de irradiación en la región maxilar
- Tratamiento actual o previo con un bisfosfonato

La AAOMS ha definido 3 estadios clínicos de la ONM establecida y cada uno de ellos implica un manejo clínico diferente:

Estadio I	Presencia de hueso necrótico o expuesto en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección
Estadio II	Presencia de hueso necrótico o expuesto en pacientes con dolor y signos evidentes de infección
Estadio III	Presencia de hueso necrótico o expuesto en pacientes con dolor, infección y presencia de complicaciones (fractura patológica, fístula extra-oral u osteolisis que se extiende al borde inferior)

Incidencia

La incidencia acumulada de ONM en la población de pacientes oncológicos, en la que se utilizan los bisfosfonatos más potentes a altas dosis por vía intravenosa, se ha estimado en un 0,8-12%. En relación a pacientes que utilizan bisfosfonatos (orales o parenterales) en indicación de osteoporosis, apenas hay datos procedentes de estudios epidemiológicos adecuados que permitan realizar una valoración fiable. No obstante, se estima que la incidencia es mucho menor que en los tratamientos en oncología, y, en todo caso, sería menor de 1 caso por 1000 pacientes en tratamiento. Puesto que el riesgo de ONM está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos.

Etiopatogenia de la ONM

Es desconocida, y aunque los factores de riesgo pueden ser múltiples y en muchos casos no están bien esclarecidos, los siguientes se reconocen como los más importantes:

- **Mayor potencia del bisfosfonato.** Zoledronato es el bisfosfonato más potente, seguido por el pamidronato. Ambos se usan por vía intravenosa. Respecto al resto, los nitrogenados (alendronato, ibandronato y risedronato) son más potentes que los no nitrogenados (etidronato, clodronato y tiludronato).
- **Vía de administración intravenosa.** Es la utilizada en las indicaciones oncológicas. En indicación de osteoporosis está disponible una presentación de zoledronato i.v. en dosis más bajas y administración anual, que tendría un riesgo menor que la utilizada en indicaciones oncológicas.
- **Dosis acumulada** de exposición a bisfosfonatos. Hay que tener en cuenta que los bisfosfonatos se acumulan en el hueso y permanecen en él durante un tiempo prolongado, incluso años, después de dejar de administrarse. En este sentido, no existen pruebas de que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos durante un tiempo antes y después de las intervenciones odontológicas tenga algún efecto para prevenir la ONM.

- **Intervenciones dentales** de diferentes tipos están presentes como antecedente en la mayoría de los casos de ONM. Aunque se consideran, en general, como un factor precipitante de la ONM, en algunos casos la intervención puede en realidad realizarse como consecuencia de una ONM preexistente

Recomendaciones para la prevención de la ONM asociada a bisfosfonatos

En concordancia con la evaluación realizada en el grupo de trabajo de farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento y en el Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) realiza las siguientes recomendaciones para la prevención de la ONM en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos:

1. La indicación de los bisfosfonatos en osteoporosis debe estar guiada por el riesgo de fracturas en cada paciente, y la necesidad de su prevención farmacológica. Por ello:
 - Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con bisfosfonatos se realice una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM.
 - Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos Servicios de Salud de las CCAA y por sociedades científicas.
2. Una vez decidida la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes.
3. Los pacientes que desarrollen una ONM, deberá recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología, existiendo numerosas guías de práctica clínica, nacionales e internacionales, en las que se recogen el tratamiento médico y quirúrgico de la ONM.

Medidas preventivas dentales en pacientes

Según la indicación para la que se prescriba el bisfosfonato, los pacientes seguirán diferentes medidas preventivas.

1. PACIENTES CON INDICACIONES ONCOLÓGICAS (hipercalcemia tumoral, metástasis óseas osteolíticas)

Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar una evaluación buco-dental completa por un odontólogo. En caso de identificarse la necesidad de tratamiento dental, se llevará a cabo antes del comienzo del tratamiento. Si es urgente instaurar el tratamiento (p.ej. hipercalcemia tumoral), éste no debe retrasarse, aunque deberá referirse al paciente cuanto antes para tratamiento odontológico.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos:

- Se realizarán con regularidad revisiones odontológicas, acudiendo al odontólogo tan pronto como presente síntomas de dolor o inflamación orales.
- Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas serán tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).
- Si son necesarias extracciones o procedimientos invasivos, se recomienda que el odontólogo refiera al enfermo a centros con experiencia en este tipo de pacientes.

2. PACIENTES CON INDICACIONES NO ONCOLÓGICAS (osteoporosis, enfermedad ósea de Paget)

Antes de iniciar el tratamiento, se debe valorar el estado de la salud buco-dental del paciente. En caso de que se compruebe que el paciente presente una mala salud buco-dental, debe ser examinado por un odontólogo. En general, en caso de indicarse tratamiento odontológico, éste deberá completarse antes de iniciar el bisfosfonato.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos:

- Se realizarán con regularidad revisiones odontológicas, acudiendo al odontólogo tan pronto como presente problemas dentales.
- Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas serán tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

A los pacientes que reciban bisfosfonatos se les instruirá sobre las medidas preventivas, en particular sobre el mantenimiento de una adecuada higiene buco-dental y la necesidad de revisiones odontológicas periódicas.

Recientemente se ha publicado un documento consenso de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral realizado conjuntamente con otras 15 aso-

ciaciones españolas sobre la osteonecrosis de maxilares y los bisfosfonatos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. El panel de expertos que ha elaborado este consenso considera que, entre los pacientes tratados con bisfosfonatos para la osteoporosis, presentan un mayor riesgo de desarrollar ONM aquéllos con antecedentes de ONM previa, tratamiento inmunosupresor y tratamiento prolongado con bisfosfonatos. A pesar de que la nota informativa de la AEMPS indica que no existen pruebas que avalen que la suspensión del tratamiento tenga efecto en la prevención de la ONM, en este documento consenso se indican 2 situaciones en las cuales se podría valorar la suspensión del tratamiento con bisfosfonato al menos 3 meses antes de la cirugía odontoestomatológica que son:

- Pacientes en tratamiento con bisfosfonatos durante menos de 3 años y al mismo tiempo con corticoterapia, excepto en los casos en que el riesgo de fractura es alto (edad > 70 años, presencia de fractura previa y densitometría con T-score < -2,0) en cuyo caso no se debe suspender.
- Pacientes en tratamiento con bisfosfonatos durante más de 3 años, excepto si presenta riesgo de fractura alto (edad > 70 años, presencia de fractura previa y densitometría con T-score < -3,0) en cuyo caso no se debe suspender.

En caso de decidir la suspensión del tratamiento, se reinstaurará en cuanto se produzca la cicatrización.

El tratamiento odontológico conservador se podrá realizar en cualquier momento sin precisar supresión del tratamiento con bisfosfonatos.

Los profesionales del ámbito de la odontología deben conocer si los pacientes a los que realizan intervenciones dentales tienen factores de riesgo de ONM, y en particular si están o han estado recibiendo bisfosfonatos.

Bibliografía:

1. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios sobre recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos.
2. Osteonecrosis de los maxilares. Documento de consenso de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

2. INFORMACIÓN SOBRE ANTICONCEPCIÓN DE URGENCIA CON LEVONORGESTREL

El pasado mes de mayo, el Ministerio de Sanidad y Política Social anunció que los medicamentos a base de levonorgestrel como método anticonceptivo de urgencia, se podrán dispensar en las oficinas de farmacia sin receta. Con esta medida se busca facilitar el acceso al medicamento y contribuir así a la reducción de embarazos no deseados en jóvenes y adolescentes. Esta medida se hizo efectiva el pasado 28 de septiembre.

Actualmente existen en el mercado dos presentaciones de este principio activo con esta indicación de anticoncepción de urgencia: Norlevo® y Postinor®, conocidas como Píldora del día después.

La anticoncepción de urgencia es un método de uso ocasional que en ningún caso debe convertirse en un método habitual, pues para ello existen otros más eficaces y seguros. Además no es un método barrera por lo que no protege de las infecciones de transmisión sexual como son VIH/SIDA, sífilis, gonorrea, herpes, VPH... Se trata de un medicamento hormonal que impide o retrasa la ovulación y en la mayoría de los casos evita el embarazo, pero nunca lo interrumpe, según indica el material informativo distribuido por el Ministerio de Sanidad y Política Social sobre la Píldora del día después. Información para las usuarias.

Se presenta por vía oral en un comprimido que debe administrarse lo más pronto posible y no más tarde de las 72 horas siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o fallar el método anticonceptivo. En ensayos clínicos, levonorgestrel 1500 microgramos ha demostrado evitar un 85% de los embarazos esperados. Su efecto disminuye cuanto más se retrasa la toma (95% dentro de las primeras 24 horas, 85% entre las siguientes 24-48 horas y 58% si se emplea entre las 48 y 72 horas). No se conoce su eficacia pasadas las 72 horas.

Debe administrarse con suficiente cantidad de líquido y se recomienda ingerir algo de alimento para tratar de evitar los vómitos. En caso de que aparezcan en las 2 horas siguientes a la toma del comprimido, debe administrarse otro inmediatamente.

Reacciones adversas asociadas a levonorgestrel usado como anticoncepción de urgencia

Las reacciones adversas recogidas en la ficha técnica son las detectadas durante los ensayos clínicos, los cuáles se desarrollan en condiciones controladas y pueden diferir de la práctica habitual. Además Levonorgestrel es un com-

puesto hormonal y como todos ellos, presenta efectos secundarios a diferentes niveles del organismo, algunos de los cuales son impredecibles. Por todo ello es importante la notificación de las reacciones adversas detectadas al Centro de Farmacovigilancia que permita aumentar el conocimiento de los efectos adversos de estos medicamentos tras la administración a poblaciones amplias y en condiciones de uso no controladas.

No se ha estudiado la administración de levonorgestrel postcoital con asiduidad. La administración reiterada de esta píldora dentro del mismo ciclo menstrual está desaconsejada debido a un aumento excesivo de hormonas y a la posibilidad de alteraciones graves en el ciclo menstrual. Si se mantiene una segunda relación sexual durante el tratamiento con esta píldora, la prevención del embarazo puede no ser eficaz, por lo que se recomienda el empleo de otros métodos anticonceptivos, como los de barrera.

Las reacciones adversas recogidas en ficha técnica son las siguientes:

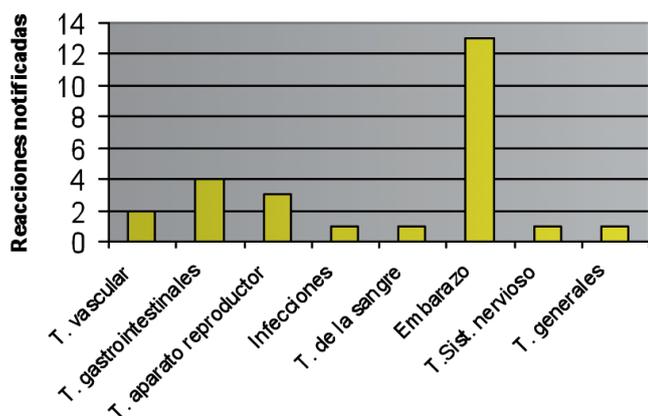
- **Trastornos gastrointestinales:** la reacción más frecuente son las náuseas y dolor en el hipogastrio. También aparecen diarrea y vómitos.
- **Trastornos del aparato reproductor y mamas:** Se producen alteraciones del ciclo menstrual, como pueden ser spotting, retraso de la menstruación y amenorrea, menstruaciones abundantes e irregulares y aumento de la sensibilidad mamaria. Estas reacciones se han descrito hasta en un 30% de las mujeres tratadas, y pueden manifestarse hasta el siguiente periodo menstrual.
- **Trastornos del sistema nervioso:** cefalea y mareos.
- **Trastornos generales:** fatiga
- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:** rash, urticaria, prurito y edema facial. Estas reacciones son de muy rara aparición (<1/10000) y generalmente desaparecen a las 48 horas tras la administración del levonorgestrel.

Las menstruaciones pueden verse temporalmente alteradas, pero la mayoría de las mujeres tendrán su siguiente menstruación alrededor de la fecha esperada. Si se retrasa más de 7 días, debe descartarse un posible embarazo. Si se produce un embarazo tras el tratamiento con Levonorgestrel 1500 microgramos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico, el cual puede continuar, a pesar de la presencia de sangrado uterino.

Desde el Centro de Farmacovigilancia se ha realizado una búsqueda en la base de datos F.E.D.R.A. (Farmacovigilan-

cia Española Datos de Reacciones Adversas) de las sospechas de reacciones notificadas que se han asociado a Postinor® y Norlevo®. La búsqueda se ha realizado desde el 1 de enero de 2001, año en que se concede la primera autorización de dichos medicamentos. Se han encontrado 23 notificaciones de sospechas de reacciones adversas que corresponden a 26 reacciones, ya que las notificaciones pueden describir más de una reacción. En la siguiente gráfica se representan las reacciones adversas asociadas a levonorgestrel, usado como anticoncepción de urgencia, que se han notificado en F.E.D.R.A. clasificadas por órganos.

Reacciones adversas de levonorgestrel por órganos



El rango de edad de las mujeres que han referido reacciones adversas debido a estos medicamentos es de 19 a 42 años, con una media de edad de 28,2 años.

En la siguiente tabla se describen las reacciones adversas de la píldora del día después notificadas a F.E.D.R.A.

REACCIÓN ADVERSA	Nº
Embarazo no deseado	12
Astenia	1
Cefalea	1
Dispepsia	1
Dolor abdominal	1
Dolor de mama	1
Embarazo ectópico	1
Flebitis	1
Hemorragia vaginal	1
Herpes simple	1
Naúseas	1
Púrpura trombocitopénica	1
Trastorno menstrual	1
Tromboflebitis	1

Contraindicaciones de Levonorgestrel

La principal contraindicación de estos anticonceptivos de urgencia es la hipersensibilidad al levonorgestrel o a cualquiera de los excipientes. Ambos medicamentos contienen lactosa monohidrato.

Se empleará con precaución en las siguientes situaciones:

- insuficiencia hepática grave.
- síndrome de mala absorción, como la enfermedad de Crohn, ya que puede disminuir su eficacia.
- problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

El metabolismo de levonorgestrel aumenta con el uso concomitante de inductores enzimáticos hepáticos, por lo que el efecto del comprimido puede verse disminuido con la toma de: fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina, rifabutina, rifampicina, griseofulvina, ritonavir y la Hierba de San Juan (hipérico). La toma conjunta con ciclosporina podría aumentar la toxicidad de ésta.

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LA RIOJA:

Dirección General de Aseguramiento, Acreditación y Prestaciones

Servicio de Ordenación Farmacéutica

C/ Obispo Lepe, 6. Edificio CARPA
(Centro de Alta Resolución San Millán)
26071-LOGROÑO
Tfno.: 941 29 99 29
Fax : 941 29 61 34
e-mail: farmacovigilancia@larioja.org