

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 12, n.º 4 • julio - septiembre 2014



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Priapismo asociado a metilfenidato
- Riesgo de osteonecrosis maxilar y de hipocalcemia por denosumab
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Priapismo asociado a metilfenidato ■

El metilfenidato, un psicoestimulante anfetamínico, está comercializado en formulaciones de liberación inmediata (Medicebran[®], Rubifen[®]), modificada (Equasym[®], Medikinet[®]) o prolongada (Concerta[®], Metilfenidato Sandoz[®], Metilfenidato Tecnigen[®]), para el tratamiento del trastorno de hiperactividad por déficit de atención (TDAH). En diciembre de 2013 la FDA advirtió del riesgo de priapismo en pacientes tratados con metilfenidato, y anunció la modificación de las fichas técnicas y prospectos con el fin de incluir este riesgo e informar a los pacientes.¹ Recientemente la agencia australiana se ha hecho eco de ello.² En España, las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos no recogen el riesgo de priapismo.

El priapismo es una erección sostenida del pene durante horas, a menudo dolorosa, en ausencia de estímulo o deseo sexual, que se puede presentar a cualquier edad. La incidencia anual en la población general es baja, de 0,5-0,9 casos por 100.000 habitantes. La forma más común es el priapismo venoso o isquémico, que se caracteriza por una dificultad del drenaje venoso de los cuerpos cavernosos del pene, de manera que la erección se mantiene y, al no llegar sangre oxigenada a los tejidos, se produce un estado de isquemia que causa un dolor intenso. Si se mantiene, puede provocar la necrosis de los tejidos y fibrosis de los cuerpos cavernosos de manera irreversible, lo que puede dificultar, o incluso impedir, la erección; se trata, pues, de una urgencia médica. Suele ser idiopático, pero la anemia falciforme y otras discrasias hemáticas, los síndromes

neoplásicos, determinadas enfermedades neurológicas, metabólicas e infecciones como el paludismo, así como varios medicamentos —antipsicóticos, antidepresivos, antihipertensivos, anticoagulantes, bloqueadores alfa, agentes eréctiles vasoactivos— y algunas sustancias psicoactivas —alcohol, cocaína, cannabis—, también pueden causarlo.³

En la revisión de los 15 casos de priapismo atribuido a metilfenidato y notificados a la FDA entre 1997 y 2012, se observó que la edad media de los pacientes afectados era de 12,5 años (desde 8 hasta 33 años, y doce eran menores de 18 años). En algunos pacientes, el priapismo apareció después de aumentar la dosis de metilfenidato, pero también cuando su administración se había suspendido temporalmente durante breves períodos de tiempo, o cuando se había dejado un período más largo que el habitual entre tomas, o bien después de la suspensión del tratamiento. Es preciso destacar que dos de los pacientes requirieron intervención quirúrgica; uno con implantación de una válvula de derivación y el otro aspiración con aguja del cuerpo cavernoso.¹

Una revisión reciente ha identificado 5 casos publicados de priapismo asociado al uso de metilfenidato.⁴ En 2004, se publicó el primer caso de priapismo intermitente en un chico de 15 años con TDAH tratado con metilfenidato de liberación sostenida (Concerta[®]), que aparecía durante los períodos de descanso del medicamento, empeoraba al aumentar las dosis y se recuperaba al tomar la dosis siguiente. Los autores destacaban las dificultades de identificar el problema porque al joven le costó revelarlo.⁵ Otro caso similar fue descrito en Canadá en 2006. Un joven de 16 años, también en tratamiento con metilfenidato de liberación prolongada, presentaba priapismo de 24 horas de duración cada

vez que se olvidaba de tomar el medicamento. El priapismo se resolvía cuando volvía a tomar la medicación.⁶ En otro caso, el priapismo apareció un mes después de cambiar metilfenidato de liberación inmediata a prolongada en un joven de 15 años.⁴ Más recientemente, también asociado a metilfenidato de liberación sostenida, se ha publicado el caso de un niño de 12 años con erecciones recurrentes (3 episodios al día de corta duración) desde el inicio del tratamiento, que se resolvieron al retirarlo. Ninguno de ellos tomaba otros medicamentos, ni presentaba otras causas de priapismo.⁷

En otra publicación se describen erecciones intermitentes (3 o 4 episodios diarios de unos 45 minutos de duración) en un chico de 14 años, a los tres días de aumentar de 10 a 20 mg al día el tratamiento con metilfenidato de liberación inmediata. Al suspender el tratamiento, la reacción desapareció y no se volvió a presentar al reiniciar el tratamiento con metilfenidato de liberación sostenida.⁸

En vista del riesgo de priapismo con metilfenidato, es posible que los profesionales valoren la posibilidad de cambiar el tratamiento de los pacientes a atomoxetina, pero hay que tener presente que este medicamento también está asociado a un riesgo de priapismo en niños, adolescentes y adultos. Sin embargo, el riesgo de priapismo parece ser más común entre pacientes que toman atomoxetina que entre los tratados con metilfenidato. Esta reacción adversa sí está incluida en la ficha técnica de atomoxetina (Strattera®).⁹

Hay que informar a los pacientes que toman metilfenidato del riesgo de priapismo y de la necesidad de reconocer el problema y solicitar atención médica para evitar secuelas a largo plazo, especialmente a los que todavía no han llegado a la pubertad, y que pueden no reconocer los síntomas o bien sentir vergüenza de explicarlo.

Hasta ahora no se ha recibido ningún caso de sospecha de priapismo por metilfenidato en el Sistema Español de Farmacovigilancia. Les recordamos la importancia

de notificar los casos que sospechen al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

■ Conclusión

El priapismo es un efecto adverso raro pero grave que se ha asociado al metilfenidato. Sería conveniente incluir este riesgo en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen metilfenidato.

Esta reacción adversa puede aparecer con preparaciones de liberación inmediata o sostenida, con incrementos de dosis o con la retirada del tratamiento. Dado que puede causar lesiones permanentes si no es tratado de forma adecuada, es importante informar a los pacientes de este riesgo y educarlos para identificar sus síntomas, especialmente a los niños, adolescentes y a los padres o tutores. Asimismo, se recomienda precaución si se utiliza el metilfenidato en pacientes con otras enfermedades o medicamentos que también puedan causar priapismo.

Bibliografía

1. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of rare risk of long-lasting erections in males taking methylphenidate ADHD medications and has approved label changes. Safety Announcement [12-17-2013] Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM378835.pdf Consultado 3 de octubre de 2014.
2. Medicines Safety Update 2014;5(5):169. Methylphenidate and priapism. Disponible en: www.tga.gov.au/hp/msu-2014-10.htm Consultado 3 de octubre de 2014.
3. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Y, et al; European Association of Urology. European Association of Urology Guidelines on Priapism. *Eur Urol* 2014;65:480-9.
4. Eiland LS, Bell EA, Erramouspe J. Priapism associated with the use of stimulant medications and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Ann Pharmacother* 2014; 48(10):1350-5.
5. Schwartz RH, Gil Rushton H. Stuttering priapism associated with withdrawal from sustained-release methylphenidate from sustained-release methylphenidate. *J Pediatr* 2004;144:675-6.
6. Canadian Adverse Reaction Newsletter 2006;16(3). Disponible en: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v16n3-eng.php#a3 Consultado 3 de octubre de 2014.
7. Kelly BD, Landon DJ, McGuinness D, Brady CM. Methylphenidate-induced erections in a prepubertal child. *J Pediatr Urol* 2013;9:e1-2.
8. Çakin-Memik N, Yildiz Ö, Sismanlar SG, Karakaya I. Priapism associated with methylphenidate: a case report. *Turk J Pediatr* 2010;52:430-4.
9. Ficha técnica de Strattera®. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67660/FT_67660.pdf Consultado 3 de octubre de 2014.

Riesgo de osteonecrosis maxilar y de hipocalcemia por denosumab ■

El denosumab es un anticuerpo monoclonal de administración por vía subcutánea que inhibe la resorción ósea al unirse al ligando del receptor RANK de la superficie de los osteoclastos. A dosis de 60 mg (Prolia®) está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fractura, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y alto riesgo de fractura. A dosis de 120 mg (Xgeva®) está indicado para la prevención de acontecimientos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

En un boletín anterior, en 2012 ya informábamos de que entre los efectos adversos graves de denosumab se había descrito la hipocalcemia. También comentábamos que no se conocía si la inhibición prolongada de la remodelación ósea producida por el medicamento podía debilitar el hueso y dar lugar a **osteonecrosis maxilar, fracturas atípicas y retraso en la consolidación de fracturas**, tal como se ha descrito con los bifosfonatos. En cuanto a la osteonecrosis, ya se habían detectado casos en un estudio de extensión a 5 años del ensayo clínico FREEDOM. Entre las notificaciones de sospecha de reacciones adversas que se habían recibido en el SEFV, destacábamos cuatro casos de hipocalcemia grave y dos casos de osteonecrosis maxilar en mujeres que previamente habían recibido tratamiento con bifosfonatos.¹ Posteriormente se han ido conociendo más datos sobre estos riesgos.

En los ensayos clínicos en pacientes con **metástasis óseas de un tumor sólido**, la incidencia de **osteonecrosis maxilar** (1,8%) y de **hipocalcemia** (9,3%) fueron más frecuentes en los tratados con denosumab que en

los tratados con ácido zoledrónico (1,3% y 4,7%, respectivamente).² En un metanálisis de 7 ensayos clínicos con un total de 8.963 pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos, la incidencia global de osteonecrosis maxilar en los tratados con denosumab fue de 1,7%.³ El uso de denosumab se asoció a un aumento del riesgo de osteonecrosis maxilar, no significativo en comparación con los bifosfonatos (RR=1,48; IC95% 0,96-2,29) y significativo comparado con placebo (RR=16,28; IC95% 1,68-158,05). Los autores concluyen que, aunque la incidencia global es baja, el riesgo es significativo y hay que estar atento a este efecto adverso y vigilar a los pacientes con cáncer que reciben denosumab. En otro metanálisis de los ensayos clínicos de los mismos autores, la incidencia global de hipocalcemia en pacientes con cáncer fue de 5,2%.⁴ En comparación con los controles, el uso de denosumab se asoció a un aumento significativo del riesgo de hipocalcemia (RR=1,9 para todos los grados y RR=4,027 para los de alto grado).

En el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, la osteonecrosis maxilar es más rara. En el estudio de extensión del ensayo FREEDOM se describieron dos casos de osteonecrosis maxilar en la cohorte de 2.207 mujeres tratadas con 60 mg cada 6 meses durante 2 años (después de haber recibido placebo los 3 años previos),⁵ y después de 6 años se identificaron seis casos de osteonecrosis maxilar.⁶ Con los bifosfonatos, se ha estimado una incidencia de osteonecrosis maxilar de entre 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 100.000 años-paciente. En un estudio escocés con 900.000 pacientes, la incidencia de osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos era de un 4 por 100.000 años-paciente.⁷

Aunque los bifosfonatos y el denosumab inhiben la resorción ósea por mecanismos diferentes, los casos descritos sugieren que la osteonecrosis inducida por ambos fármacos tendría unas características clínicas, radiológicas e histológicas similares.⁸

Se ha observado que la incidencia de osteonecrosis aumenta con la duración del tratamiento con denosumab a dosis de 120 mg; la incidencia ajustada por paciente y año se incrementa desde un 1,1% el primer año de tratamiento, 3,7% el segundo y 4,6% en años posteriores. También se han identificado otros **factores de riesgo** que favorecen la aparición de osteonecrosis maxilar, como tratamiento previo con bifosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos, presencia de determinadas comorbidades (enfermedad dental previa, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y algunos tratamientos concomitantes (como quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticoides, radioterapia de cabeza y cuello).⁹

A raíz de estos nuevos datos sobre el riesgo de osteonecrosis maxilar y de hipocalcemia por denosumab, en septiembre pasado la AEMPS recomendó a los profesionales sanitarios que adoptaran las medidas preventivas necesarias para evitar su aparición:¹⁰

■ En relación con el riesgo de **osteonecrosis maxilar**, se recomienda evaluar los factores de riesgo de osteonecrosis antes de iniciar el tratamiento con

denosumab, revisar y mantener la higiene bucal al inicio y durante el tratamiento, y evitar procedimientos dentales invasivos en pacientes con factores de riesgo durante el tratamiento. No se debe iniciar el tratamiento con denosumab en pacientes con enfermedades odontológicas que requieran cirugía o que no se hayan recuperado todavía de una cirugía maxilofacial previa.

■ En cuanto a la **hipocalcemia**, se recomienda corregir la hipocalcemia previa si la hubiera, y que los pacientes reciban suplementos adecuados de calcio y vitamina D, sobre todo los que sufran una insuficiencia renal grave o se encuentran en diálisis. Hay que monitorizar los niveles de calcio al inicio del tratamiento y dos semanas después, y en caso de que se presenten síntomas de hipocalcemia.

En cuanto al posible riesgo de **fractura atípica**, en el estudio de extensión del ensayo clínico FREEDOM en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas se notificaron dos casos confirmados de **fractura atípica de fémur en pacientes tratadas con denosumab** a dosis de 60 mg durante 2,5 años. Se estima una incidencia de 1 a 10 por 10.000 pacientes tratadas (calculada a partir de los dos casos en una cohorte de 8.928 pacientes tratadas en el conjunto de los ensayos clínicos con el fármaco). No se puede descartar un riesgo de fractura atípica en pacientes tratados con denosumab 120 mg.¹¹

Recientemente se han publicado algunos casos de fractura atípica de fémur en pacientes tratados con denosumab.¹²⁻¹⁴ Todas eran mujeres entre 59 y 83 años, y dos presentaron fracturas bilaterales separadas por un intervalo de uno y cinco años, respectivamente. Todas las pacientes habían estado tratadas previamente con bifosfonatos, excepto una que no los había tomado pero tenía también insuficiencia renal crónica. En tres pacientes la fractura se produjo tras una única dosis de denosumab. Las características de las fracturas observadas con denosumab son similares a las fracturas atípicas relacionadas con el uso de bifosfonatos durante períodos prolongados. Se recomienda informar a los pacientes y suspender el tratamiento en caso de sospecha de fractura atípica.

Bibliografía

1. Denosumab (Prolia®): riesgos de un nuevo anticuerpo monoclonal. Butllí Farmacovigilància Catalunya 2012;10:9-10. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletn_farmacovigilancia/documents/ari-xius/bfv_v10_n3e.pdf Consultado 3 de octubre de 2014.
2. Denosumab et métastases osseuses (XGEVA®). Pas mieux qu'un diphosphonate. Rev Prescrire 2012;32:174-6.
3. Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Int J Clin Oncol 2014;19:403-10.
4. Qi WX, Lin F, He AN, Tang LN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of denosumab-related hypocalcemia in cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled studies. Curr Med Res Opin 2013;29:1067-73.
5. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res 2012;27:694-701.
6. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4483-92.
7. Costa J. Descanso en el tratamiento con bifosfonatos: quién, cuándo y por cuánto tiempo. Butllí Inf Ter 2014;25:21-29. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletn_informacion_terapeutica/documents/

arxiu/BIT_v25_no4cast.pdf Consultado 3 de octubre de 2014.

8. Aghaloo TL, Dry SM, Mallya S, Tetradis S. Stage O osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. J Oral Maxillofac Surg 2014;72:702-16.
9. Denosumab: minimizing the risk of osteonecrosis of the jaw; monitoring for hypocalcaemia – updated recommendations. Drug Safety Update 2014;8(2):A2. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con457635.pdf> Consultado 3 de octubre de 2014.
10. AEMPS. Denosumab (Prolia®, Xgeva®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. Nota informativa MUH (FV) 13/2014, setembre 2014. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.htm Consultado 3 de

octubre de 2014. (Alerta farmacia referencia 2014084)

11. Denosumab 60 mg (Prolia): rare cases of atypical femoral fracture with long-term use. Drug Safety Update 2013;6(7):A1. Disponible en: www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con239417.pdf Consultado 3 de octubre de 2014.
12. Khoo KS, Yong TY. Atypical femoral fracture in a patient treated with denosumab. J Bone Miner metab 2014; julio.
13. Schilcher J, Aspenberg P. Atypical fracture of the femur in a patient using denosumab – a case report. Acta Orthopaedica 2014;85:6-7.
14. Thompson RN, Armstrong CL, Heyburn G. Bilateral atypical femoral fractures in a patient prescribed denosumab – a case report. Bone 2014;61:44-47.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat_i_medicaments/alertes

■ Bromocriptina (Parlodel®) en la inhibición de la lactancia: condiciones de uso

A raíz del aumento del número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral), neurológicas (convulsiones) y psiquiátricas (alucinaciones, manía) asociadas al uso de bromocriptina como inhibidor de la lactancia, en Europa se ha reevaluado su relación beneficio-riesgo.

En julio pasado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó de que la relación beneficio-riesgo de la bromocriptina en la inhibición de la lactancia se mantiene favorable mientras se respeten las siguientes condiciones de uso:

- Sólo se debe utilizar cuando esté indicada la supresión de la lactancia, y no de manera rutinaria o para aliviar los síntomas postparto (dolor o tensión mamaria).
- No se debe utilizar en mujeres con hipertensión no controlada, trastornos hipertensivos del embarazo, hipertensión postparto, o con antecedentes cardiovasculares o psiquiátricos graves.

- Hay que controlar la presión arterial mientras dure el tratamiento, sobre todo los primeros días. Si se presentan hipertensión arterial, dolor torácico, cefalea grave o mantenida indicativa de origen central, hay que suspender el tratamiento.

Encontrarán más información en:

www.aemps.gob.es (Alerta de seguridad 2014072)

■ Reactivación de la hepatitis B secundaria al tratamiento inmunosupresor

También en julio pasado la AEMPS informó sobre la revisión del impacto clínico que supone la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) asociada al tratamiento inmunosupresor, quimioterapia o agentes citotóxicos, realizada por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS.

La reactivación del VHB asociada a la terapia inmunosupresora es conocida y se debe a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o que han tenido infecciones pasadas del VHB. Aunque puede ocurrir al inicio o en cualquier momento del tratamiento, es frecuente al final por el fenómeno de reconstitución inmunológica. Puede cursar desde una forma asintomática, hasta una hepatitis fulminante. Los datos sugieren que la reactivación del VHB asociada a rituximab es más frecuente que con la quimioterapia antineoplásica. También datos recientes indican que el estudio del perfil serológico del paciente sobre la infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor no se realiza forma rutinaria. Se recuerda la necesidad de realizar cribado del VHB antes de iniciar un tratamiento quimioterápico o inmunosupresor.

Encontrarán más información en:

www.aemps.gob.es (Alerta de seguridad 2014075)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comité editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>