

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 2, n.º 3 • mayo - junio 2004



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Riesgo de ictus en pacientes con demencia tratados con olanzapina o risperidona
- V Jornadas de Farmacovigilancia

## Riesgo de ictus en pacientes con demencia tratados con olanzapina o risperidona ■

El pasado mes de marzo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) alertaron sobre un aumento del riesgo de accidentes vasculares cerebrales (AVC) en pacientes con demencia tratados con olanzapina (Zyprexa®)<sup>1,2</sup> o risperidona (Risperdal®).<sup>2</sup> La olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia, mientras que en España la risperidona sí que lo está.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en más de 1.600 pacientes de edad avanzada la **olanzapina** no se ha mostrado eficaz en el tratamiento de los trastornos del comportamiento asociados a demencia. En cambio, se observó un incremento de mortalidad en los pacientes tratados con olanzapina (3,5%) respecto de los tratados con placebo (1,5%), y un incremento del riesgo de AVC de casi 3 veces (1,3% vs 0,4%, respectivamente). El aumento de la mortalidad no se asoció con la duración del tratamiento ni con la dosis administrada; tampoco se identificaron otros factores de riesgo. En cuanto al ries-

go de AVC, éste fue superior en los pacientes mayores de 75 años y en los diagnosticados de demencia vascular o mixta.

En los ensayos clínicos con **risperidona** en pacientes con demencia y trastornos psicóticos o de conducta también se observó un incremento del riesgo de AVC, aunque no se observó un aumento de la mortalidad. Por este motivo, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, después de reevaluar la relación beneficio-riesgo de la risperidona en esta indicación, concluyó que ésta sólo es favorable en el tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o de cuadros psicóticos graves que no responden a otras medidas y para los que se hayan descartado otras causas, manteniendo el tratamiento durante el mínimo tiempo posible.<sup>3</sup>

Según la nota informativa de la AEMPS, los datos procedentes de seis ensayos clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes mayores de 65 años con demencia, muestran un incremento del riesgo de AVC en los pacientes tratados con risperidona (3,3%) respecto de los tratados con placebo (1,2%; RR=3 [IC 95% 1,3-7,5]). El mecanismo etiopatogénico se desconoce; no se ha identificado ningún factor de riesgo, ni se ha visto relación con la duración ni con el tipo de demencia.<sup>3</sup>

Otras agencias reguladoras también han revisado los datos procedentes de los ensayos clínicos con risperidona en pacientes con demencia a fin de evaluar este riesgo.

En un metanálisis realizado por la agencia británica (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) se incluyeron los cuatro ensayos clínicos con mayor número de pacientes. Se estimó que el riesgo absoluto de AVC asociado al tratamiento con risperidona era de 68,6 por 1.000 pacientes-año (asumiendo una duración de un año de tratamiento). De esta manera, por cada 6,3 pacientes tratados durante un año o por cada 37 tratados durante 8 a 12 semanas se observaría un caso de AVC atribuible a risperidona.<sup>4</sup> Es preciso decir que ni en el Reino Unido ni en otros países europeos, como tampoco en los Estados Unidos, la risperidona no tiene autorizada la indicación de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia.

Se han publicado cuatro ensayos clínicos con risperidona.<sup>5-8</sup> Sólo en uno de ellos se especifica el número de casos de AVC en cada uno de los grupos.<sup>5</sup> En cuanto a la eficacia, en ninguno de ellos se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la variable principal, que fue la puntuación en la escala CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*)<sup>5</sup> y la tasa de respuesta definida como reducción de más del 30% o del 50% en la puntuación total de la escala BEHAVE-AD (*Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*).<sup>6,7</sup> Se encontraron diferencias significativas en algunas variables secundarias de eficacia, como la disminución de la puntuación de algunas subescalas respecto del basal, sobre todo en las que evalúan la agresividad. Una revisión sistemática reciente de cuatro ensayos clínicos con risperidona y uno con olanzapina en el tratamiento de los síntomas psiquiátricos y del comportamiento en pacientes con demencia concluye que los antipsicóticos atípicos no se han mostrado más eficaces que los clásicos y se asocian a efectos adversos frecuentes.<sup>9</sup>

## Conclusión

Recientemente, se ha descrito un aumento del riesgo de AVC en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con risperidona u olanzapina. Dado que su eficacia en esta indicación es escasa o nula, y que falta información sobre el posible riesgo asociado a los antipsicóticos clásicos, parece prudente evitar el uso de estos fármacos en estos pacientes como tratamiento de primera línea. Mientras se esperan los resultados de estudios en curso para evaluar su relación beneficio-riesgo, es preciso recordar que la olanzapina no está autorizada en esta indicación, y para la risperidona hay que seguir las recomendaciones de la AEMPS recogidas en la ficha técnica.

## Bibliografía

- 1 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA Public Statement on the safety of olanzapine (Zyprexa, Zyprexa Velotab). Doc Ref EMEA/CPMP/856/04/Final. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/o85604en.pdf>
- 2 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre olanzapina y risperidona. Ref 2004/03. 9 de marzo de 2004. [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_olanzapina.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_olanzapina.htm)
- 3 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre risperidona. Ref 2004/04. 10 de mayo de 2004. [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_risperidona.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_risperidona.htm)
- 4 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Summary of clinical trial data on cerebrovascular adverse events (CVAEs) in randomized clinical trials of risperidone conducted in patients with dementia. [http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/risperidoneclinicaltrialdata\\_final.pdf](http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/risperidoneclinicaltrialdata_final.pdf)
- 5 Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134-43.
- 6 De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PLJ, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioural symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946-55.
- 7 Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107-15.
- 8 Chan W, Lam LC, Choy CN, Leung VP, Li S, Chiu HF. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 1156-62.
- 9 Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. *BMJ* 2004; 329: 75-8. [http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint\\_abr/329/7457/75](http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint_abr/329/7457/75)

## V Jornadas de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia celebrará en **Barcelona** los días **12 y 13 de noviembre de 2004** las **V Jornadas de Farmacovigilancia**, organizadas por el *Departament de Sanitat i Seguretat Social de la*

*Generalitat de Catalunya*, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la *Fundació Institut Català de Farmacologia*, con la colaboración del Hospital Vall d'Hebron.

El programa diseñado por el Comité Científico aborda importantes aspectos del ámbito de la farmacovigilancia y de los efectos indeseados de los medicamentos que serán tratados en tres mesas redondas:

- Cómo mejorar la eficiencia de la notificación espontánea
- La hepatotoxicidad inducida por medicamentos
- Las hemorragias digestivas asociadas al uso de medicamentos

Las Jornadas están dirigidas a todos los profesionales

sanitarios interesados en la farmacovigilancia y en el conocimiento de las reacciones adversas a medicamentos.

Os animamos a participar activamente, a través de la presentación de comunicaciones libres en las mesas redondas (presentaciones orales) o mediante la presentación de pósters de comunicaciones sobre temas relacionados con la farmacovigilancia o la farmacoepidemiología.

## PROGRAMA

### Viernes, 12 de noviembre

- 9:00** Acreditación y entrega de documentación
- 9:30** Inauguración oficial
- 10:00** Conferencia inaugural  
Pasado, presente y perspectivas de la Farmacovigilancia en España  
JOAN-RAMON LAPORTE
- 10:30** Descanso. Café
- 11:00** Mesa redonda 1. Cómo aumentar la eficiencia de la notificación espontánea  
Moderador: CARMELO AGUIRRE
- Participación de los profesionales sanitarios en el Programa de Tarjeta Amarilla. GLORIA CEREZA
  - Obstáculos para la notificación desde la asistencia primaria. JOSÉ MIGUEL BAENA
  - Obstáculos para la notificación desde el medio hospitalario. JESÚS RECIO
  - Procedimientos de generación de señales en el SEFV. CARMEN IBÁÑEZ
  - Experiencia del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CPMP. DOLORES MONTERO
- 13:00** Comunicaciones libres  
Moderador: JUAN RAMÓN CASTILLO
- 14:30** Comida de trabajo
- 16:00** Mesa redonda 2. Hepatotoxicidad  
Moderador: FRANCISCO J. DE ABAJO
- Medicamentos retirados por hepatotoxicidad. ALFONSO CARVAJAL
  - Registro de hepatopatías asociadas a medicamentos: 10 años de experiencia. M<sup>a</sup> ISABEL LUCENA
  - Hepatotoxicidad aguda grave: resultados de un estudio caso-población. LUISA IBÁÑEZ
  - Hepatotoxicidad por fármacos en la práctica diaria. MIQUEL BRUGUERA
- 17:30** Descanso. Café
- 18:00** Comunicaciones libres  
Moderadora: NEUS RAMS

### Sábado 13 de noviembre

- 9:30** Mesa redonda 3. Hemorragia digestiva  
Moderadora: DOLORS CAPELLÀ
- Hemorragia digestiva: resultados de un estudio de casos y controles. XAVIER VIDAL
  - Polimorfismos genéticos y hemorragia digestiva. ADOLFO FIGUEIRAS
  - Diferencias en la percepción del riesgo por médicos de diferentes especialidades. JEAN-LOUIS MONTASTRUC
- 11:00** Descanso. Café
- 11:30** Comunicaciones libres  
Moderador: MÁXIMO BARTOLOMÉ
- 13:00** Conferencia de clausura  
(Pendiente de confirmación)
- 13:30** Conclusiones y clausura

## PONENTES I MODERADORES

Aguirre, Carmelo. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

Baena, José Miguel. ABS Dr. Carles Ribas

Bartolomé, Máximo. Centro de Farmacovigilancia de Aragón

Bruguera, Miquel. Hospital Clínic de Barcelona

Capellà, Dolors. Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona

Carvajal, Alfonso. Instituto de Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid

Castillo, Juan Ramón. Centro Andaluz de Farmacovigilancia

Cereza, Gloria. Fundació Institut Català de Farmacologia

De Abajo, Francisco J. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Figueiras, Adolfo. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela

Ibáñez, Carmen. Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Ibáñez, Luisa. Fundació Institut Català de Farmacologia

Laporte, Joan-Ramon. Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona

Lucena, M<sup>a</sup> Isabel. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico de Málaga

Montastruc, Jean-Louis. Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament

Montero, Dolores. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Rams, Neus. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

Recio, Jesús. Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron

Vidal, Xavier. Fundació Institut Català de Farmacologia

## COMITÉ CIENTÍFICO

**Presidenta:** Consuelo Pedrós

**Secretaria:** Dolors Capellà

**Vocales:** Carmelo Aguirre, Alfonso Carvajal, Juan Ramón Castillo, Albert Figueras, José F. Horga, Carmen Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Mariano Madurga, Alfonso Moreno, Neus Rams

## COMITÉ ORGANIZADOR

**Presidente:** Joan Serra

**Secretaria:** Neus Rams

**Vocales:** Maite Alay, Humbelina Aranda, M<sup>a</sup> José Gaspar, Emili Gómez, Núria Llistar, Albert Navarro, Consuelo Pedrós

Para inscripciones, forma de pago de la cuota de inscripción y presentación de comunicaciones, podéis contactar con:

- Fundació Institut Català de Farmacologia  
P. Vall d'Hebron 119-129, 08034 Barcelona  
Tel. 34 – 93 428 30 29, 93 428 31 76  
Fax 34 – 93 489 41 09  
e-mail [hag@icf.uab.es](mailto:hag@icf.uab.es)  
Web <http://www.icf.uab.es>
- Secretaria Tècnica de les Jornades: Suport Serveis  
C/ Calvet 30-32, 08021 Barcelona  
Tel. 34 – 93 201 75 71. Fax 34 – 93 201 97 89  
e-mail: [suport@suportserveis.es](mailto:suport@suportserveis.es)  
Web <http://www.suportserveis.es>

Sede de las Jornadas: Salón de Actos del Hospital Vall d'Hebron. P. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona

### ¿Os resulta de interés el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya?

Encontraréis una **encuesta** sobre el Butlletí en la dirección <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir107/doc5239.html>  
Vuestras respuestas nos ayudarán a adecuar mejor su contenido a vuestras necesidades o intereses.

**También podéis enviar vuestros comentarios, preguntas o sugerencias sobre temas relacionados con la farmacovigilancia en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)**

Una selección de los comentarios recibidos se publicará periódicamente en una sección del Butlletí abierta a los lectores.

**Director** Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

**Comité editorial** María Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M<sup>a</sup> José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripciones:** Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es), o bien en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es)

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