

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 10, n.º 1 • enero - febrero 2012



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Drospirenona y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Drospirenona y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa ■

La drospirenona es un progestágeno sintético derivado de la espironolactona, que tiene una ligera actividad antimineralcorticoide y antiandrogénica.^{1,2} En España, la drospirenona (3 mg) está comercializada como contraceptivo hormonal en combinación con etinilestradiol 30 mcg (Dretine®, Drosetil®, Drosiane®, Drosure®, Yasmin®, Yira®) y etinilestradiol 20 mcg (Dretinelle®, Drosetil®, Drosianelle®, Drosurelle®, Eloine®, Liofora®, Yasminelle®, Yaz®). También está comercializada la especialidad Angeliq®, que contiene 2 mg de drospirenona y 1 mg de estradiol hemihidrato, como tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres postmenopáusicas.

A causa de su efecto diurético, por la actividad antimineralcorticoide, en teoría compensaría la retención hidrosalina inducida por el estrógeno y evitaría el aumento de peso, efecto colateral que es causa frecuente de abandono del método contraceptivo. Sin embargo, dado que es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio, se requiere

precaución en mujeres con enfermedades que predispongan a la hiperpotasemia.

■ Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

El uso de contraceptivos orales combinados (COC) se asocia a un riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (EDEV), sobre todo durante el primer año de uso. Para una dosis determinada de estrógeno, la incidencia de EDEV varía según el tipo de progestágeno, aunque el riesgo absoluto es bajo (véase la tabla 1). Varios estudios han mostrado que las usuarias de COC que contienen desogestrel o gestodeno tienen un ligero aumento de riesgo de EDEV en comparación con los que contienen levonorgestrel.

■ Drospirenona y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Los resultados de dos estudios de cohortes sugirieron que el riesgo de EDEV entre las usuarias de contraceptivos que contienen drospirenona era similar al de las usuarias de contraceptivos con levonorgestrel u otros contraceptivos orales.^{3,4}

Tabla 1. Incidencia anual de EDEV en mujeres en edad fértil.

	casos/100.000 mujeres
• No usuarias de contraceptivos hormonales	5-10
• Usuarias de CO con progestágenos de 2ª gen. (levonorgestrel)	15-20
• Usuarias de CO con progestágenos de 3ª gen. (gestodeno, desogestrel)	30-40
• Gestantes	60

En 2009, en un estudio de cohortes danés⁵ y en un estudio de casos y controles holandés⁶ se observó que el riesgo de ETEV asociado al uso de contraceptivos que contienen drospirenona era **1,5 a 2 veces más alto** que el de los que contienen levonorgestrel. El primero concluye que, en comparación con el uso de contraceptivos con levonorgestrel y con la misma dosis de estrógeno y duración de uso, el riesgo de ETEV es más elevado entre las usuarias de contraceptivos con desogestrel (OR=1,82), gestodeno (OR=1,86) o drospirenona (OR=1,64). Los contraceptivos orales que contienen sólo progestágeno y los dispositivos intrauterinos liberadores de hormona no se asocian a un aumento del riesgo de ETEV. En el segundo estudio, en comparación con las no usuarias de contraceptivos, el uso de levonorgestrel se asoció a un riesgo de trombosis venosa de casi 4 veces (OR=3,6), y el riesgo de los demás fue más elevado: gestodeno (OR=5,6), desogestrel (OR=7,3), ciproterona (OR=6,8) y drospirenona (OR=6,3).

Los resultados de dos estudios observacionales, uno norteamericano⁷ y el otro inglés,⁸ publicados en abril de 2011 muestran que el riesgo de ETEV asociado al uso de contraceptivos con drospirenona es **2 a 3 veces más alto** comparado con el de los que contienen levonorgestrel. En el primero, se calculó una incidencia de ETEV de 30,8 por 100.000 mujeres y año en las usuarias de drospirenona, frente a 12,5 por 100.000 mujeres y año con levonorgestrel. En el segundo, la incidencia fue de 23 por 100.000 mujeres y año con drospirenona y 9,1 por 100.000 mujeres y año con levonorgestrel. Un reanálisis del estudio danés publicado en octubre de 2011 confirma que, comparado con las usuarias de contraceptivos orales con levonorgestrel y tras ajustar por la duración de uso, el uso de contraceptivos que contienen los **progestágenos gestodeno, desogestrel o drospirenona** se asocia al doble de riesgo.⁹ No se observó aumento del riesgo en usuarias de contraceptivos orales con progestágenos solos o dispositivos intrauterinos.

A finales de año, los resultados de un estudio de cohortes confirmaron el aumento del riesgo de ETEV asociado a drospirenona, comparado con los progestágenos de tercera (OR=1,43) o de segunda generación (OR=1,65).¹⁰ No se observó un aumento del riesgo de ictus con drospirenona.

La publicación de estos estudios motivó que las agencias reguladoras informaran de los resultados y se concluye que el riesgo de ETEV asociado al uso de COC combinados que contienen drospirenona es superior al de los que contienen levonorgestrel y podría ser similar al de los que contienen desogestrel o gestodeno (de tercera generación).^{11,12} Sin embargo, se considera que en términos absolutos la incidencia de ETEV asociada al uso de COC es baja. Las fichas técnicas de los medicamentos que contienen drospirenona han sido actualizadas para incluir esta nueva información. A finales de octubre la FDA anunció que revisaría la relación beneficio-riesgo de los preparados con drospirenona.¹³

Un metanálisis reciente de 16 estudios de cohortes y 39 estudios de casos y controles sobre el riesgo de ETEV asociado al uso de contraceptivos orales confirma el aumento del riesgo de ETEV con dosis altas de estrógenos (>50 µg), durante el primer año de uso, y del de los contraceptivos con progestágenos de tercera generación frente a los de segunda (OR=1,57; IC95% 1,24-1,98).¹⁴ En comparación con las no usuarias, el uso de contraceptivos orales con progestágenos de segunda generación (levonorgestrel) se asoció al riesgo menor de ETEV (OR=2,92; IC95% 2,29-3,72), el de progestágenos de 3ª generación fue de 4,73 (IC95% 3,48-6,43) y el de 4ª generación (**drospirenona**) fue de **3,44** (IC95% 1,89-6,25). El uso de levonorgestrel mostró el riesgo más bajo (OR=2,88) y el desogestrel el más elevado (OR=4,88). Entre las portadoras de mutaciones genéticas G20210A o factor V de Leiden, el uso de contraceptivos orales se asoció a un aumento significativo del riesgo de ETEV, frente a las no usuarias. En comparación con el uso de levonorgestrel, la drospirenona se asoció a un aumento significativo del riesgo (OR=1,65, que al incluir los dos estudios publicados en abril subió a 2,01), pero en comparación con todos los demás no era significativo.

■ Conclusión

Estudios epidemiológicos recientes han mostrado que el uso de contraceptivos orales combinados que contienen drospirenona se asocia a un riesgo más elevado de ETEV que con los contraceptivos que contienen progestágenos de segunda generación (levonorgestrel), y sugieren que podría ser similar al riesgo del de los progestágenos de tercera generación (como desogestrel o gestodeno). Aunque el riesgo en términos absolutos es bajo para la mayoría de usuarias, dado que los contraceptivos orales que contienen levonorgestrel o noretisterona se asocian a menor riesgo tromboembólico, éstos se consideran más seguros para las mujeres en las que se plantea iniciar un método de contracepción oral.

Bibliografía

1. Rams N. Nous anticonceptius hormonal. Butll Inf Ter 2006;18:23-8. Disponible en <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/bit506.pdf> (consultado 10/2/2011).
2. De la Cuesta Benjumea R, Franco Tejeda C, Iglesias Goy E. Actualización en anti-concepción hormonal. Inf Ter Sist Nac Salud 2011;35:75-87.
3. 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;75:344-54.
4. 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;110:587-93.
5. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009;339:b2890.
6. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009;339:b2921.
7. 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. BMJ 2011;342:960.
8. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nes-

ted case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;342:961.

9. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
10. Gronich N, Rennett G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:E1319-25.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Anticonceptivos orales que contienen drospirenona como progestágeno: riesgo de tromboem-

bolismo venoso. Informe mensual, mayo 2011. Disponible en www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/mayo/docs/informe-mensual_mayo-2011.pdf (consultado 10/2/2011).

12. Yasmin: risk of venous thromboembolism higher than levonorgestrel-containing pills. *Drug Safety Update* 2011;4:A2.
13. FDA. Birth Control Pills Containing Drospirenone: Possible Increased Risk of Blood Clots. Disponible en www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm257337.htm (consultado 10/2/2011).
14. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2012;35:191-205.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www20.gencat.cat>

■ Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia

Aunque ya es conocido el riesgo de hiperpotasemia asociado al uso de espironolactona, el Sistema Español de Farmacovigilancia sigue recibiendo casos graves de hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con este fármaco. En algunos casos, los pacientes recibían dosis inadecuadas de hasta 300 mg al día, o en combinación con más de un IECA u otros diuréticos ahorradores de potasio o, incluso, manteniendo suplementos de potasio.

Por este motivo, la AEMPS recuerda que la dosis recomendada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (clase funcional III y IV de la NYHA) es de 25 a 50 mg al día, que hay que evitar el uso de otros diuréticos ahorradores de potasio o de antagonistas de la aldosterona y el uso de suplementos de potasio en caso de que se superen los 3,5 mmol/L. También recuerda que el uso simultáneo de IECA, ARA-II, bloqueadores beta-adrenérgicos, heparinas, AINE y la sal de mesa en pacientes hipertensos facilita la aparición de hiperpotasemia.

Además, se recomienda un control de los niveles séricos de potasio y de creatinina a la semana de iniciar el tratamiento con espironolactona y seguir con un monitoreo periódico mientras se mantenga el tratamiento. Cuando los niveles de potasio superan los 5 mmol/L o la creatinina es superior a 4 mg/dl, hay que interrumpir el tratamiento, por lo menos de forma transitoria.

Encontrarán más información en:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_22-2011.pdf

■ Domperidona y riesgo de arritmias ventriculares graves y muerte súbita

En 2010 se publicaron dos estudios epidemiológicos que indicaban una modesta asociación entre el uso de domperidona y muerte súbita de origen cardíaco o arritmias ventriculares. Tras revisar la información disponible, las agencias nacionales de medicamentos europeas han concluido que la domperidona puede estar asociada a un ligero aumento del riesgo de arritmias ventriculares graves o muerte súbita, en particular en pacientes mayores de 65 años o que reciben dosis diarias superiores a 30 mg al día. En una nota la AEMPS recomienda una valoración cuidadosa de los antecedentes de patología cardiovascular y los factores de riesgo de alargamiento de QT antes de iniciar un tratamiento con domperidona, utilizar la mínima dosis posible y precaución cuando se usa en personas de edad avanzada o a dosis altas.

Encontrarán más información en:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_24-2011.pdf

■ Atomoxetina y riesgo de trastornos cardiovasculares: nuevas recomendaciones de uso

En diciembre pasado la AEMPS informó de los resultados de la revisión de los ensayos clínicos con atomoxetina en niños y adultos. La mayoría de pacientes tratados con atomoxetina presentan un modesto aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Entre un 6 y un 12% de estos pacientes han sufrido cambios clínicamente relevantes de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, y en una proporción pequeña estos cambios se han mantenido o progresado en el tiempo.

A causa de este posible riesgo, se recomienda evaluar la presencia de enfermedad cardíaca previa antes de prescribir atomoxetina. El uso de atomoxetina está contraindicado en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves y se requiere precaución en pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. En todos los pacientes que reciban atomoxetina hay que determinar la frecuencia cardíaca y la presión arterial antes de iniciar el tratamiento, después de un cambio de dosis y como mínimo cada 6 meses mientras dure el tratamiento.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_25-2011.pdf

■ Revisión de la relación beneficio-riesgo de la somatropina

En diciembre de 2010 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMHP) de la EMA inició una evaluación de la relación beneficio-riesgo de la somatropina, a raíz de los resultados preliminares de un estudio epidemiológico francés que sugiere que los adultos tratados con somatropina durante la infancia tienen una mortalidad más alta que la población general, sobre todo a causa de tumores óseos y de hemorragia subaracnoidea o intracerebral, y que el riesgo es superior con dosis más altas de las autorizadas.

Dado que los resultados de la evaluación no son concluyentes, se considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen somatropina sigue siendo favorable para las indicaciones terapéuticas y las dosis actualmente establecidas. La somatropina no se debe administrar si hay datos de actividad tumoral y no se debe sobrepasar la dosis máxima establecida.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_26-2011.pdf

■ Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y riesgo de hipomagnesemia

En diciembre pasado se informó sobre el riesgo de hipomagnesemia asociado al uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP). La AEMPS recomienda tener en cuenta esta reacción adversa rara pero grave ante una clínica compatible con hipomagnesemia no explicada en pacientes tratados con IBP durante períodos prolongados. También hay que considerar hacer determinaciones de magnesio en sangre al inicio y periódicamente en pacientes sometidos a tratamien-

tos largos con IBP solos o junto con otros fármacos que reduzcan los niveles de magnesio en sangre.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf

■ Restricciones de uso de aliskireno

La AEMPS ha informado sobre los resultados de la revisión iniciada a finales de 2011 por parte del CHMP de la EMA sobre la relación beneficio-riesgo de **aliskireno** (Rasilez[®], Riprazo[®], Rasilez HTC[®]), a raíz de la interrupción del ensayo clínico ALTITUDE. En el ensayo, pacientes con diabetes de tipo 2 y disfunción renal y/o enfermedad cardiovascular fueron aleatorizados a recibir aliskireno (300 mg al día) o bien placebo de forma adicional al tratamiento con IECA o ARA II. El estudio se interrumpió debido a un aumento de la incidencia de ictus, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes tratados con aliskireno, frente a los que recibieron placebo, sin que se observara un efecto beneficioso clínico para los pacientes.

El análisis de los datos de este ensayo, junto con los de otros estudios y los procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas han mostrado que el uso de aliskireno, en combinación con IECA o ARA II, incrementa el riesgo de hipotensión, síncope, ictus y alteraciones de la función renal, sobre todo en pacientes diabéticos o con función renal alterada. Como conclusión de esta revisión se han introducido nuevas restricciones de uso del aliskireno: se contraindica su uso en combinación con IECA o ARA II en pacientes diabéticos y en aquellos que tienen insuficiencia renal moderada o grave, y no se recomienda su uso en combinación con IECA o ARA II para el resto de pacientes.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_03-2012.pdf
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_28-2011.pdf

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Carles Constante.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria García, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

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 baixas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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

<http://medicaments.gencat.cat>