

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 3, n.º 4 • julio - septiembre 2005



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Tibolona y cáncer de endometrio
- Hemorragias por heparinas de bajo peso molecular
- Telitromicina y empeoramiento de miastenia *gravis*
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Tibolona y cáncer de endometrio ■

La tibolona (Boltin®), un esteroide sintético con actividad estrogénica, progestagénica y androgénica, está indicada en los síntomas de la menopausia. La información sobre su eficacia es limitada, pero los pocos ensayos clínicos realizados sugieren que podría mejorar los síntomas vasomotores y las alteraciones del sueño.¹

En un número anterior del *butlletí* (véase Butl Farmacovigilància de Catalunya 2004;2:3) se informaba sobre las restricciones de las indicaciones del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en la menopausia comunicadas por la AEMPS debido a un incremento del riesgo de cáncer de mama asociado a su uso. Los datos procedentes de los estudios *Women's Health Initiative Trial* (WHI)² y *Million Women Study* (MWS)³ confirmaron un aumento del riesgo de cáncer de mama asociado al tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos, a los estrógenos en monoterapia, y también a la tibolona. En cuanto al cáncer de endometrio, los estrógenos en monoterapia incrementaban su riesgo, mientras que el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos lo disminuía; no se disponía de datos sobre el riesgo asociado a tibolona. Por otra parte, se observó un aumento del riesgo de IAM, de tromboembolismo venoso y de AVC isquémico.

Recientemente, una nueva publicación de resultados sobre **cáncer de endometrio** del estudio MWS confirma que los estrógenos aumentan el riesgo y muestran que la tibolona también lo incrementa.⁴ En cambio, los

progestágenos contrarrestan el efecto adverso de los estrógenos sobre el endometrio. Según el estudio, en comparación con las no usuarias de THS, el uso continuo de preparados combinados se relacionó con una reducción del riesgo de cáncer de endometrio (RR 0,71; IC95% 0,56-0,90), el uso cíclico de preparados combinados no lo modificó de manera significativa (RR 1,05; IC95% 0,91-1,22), y el de estrógenos solos lo aumentó (RR 1,45; IC95% 1,02-2,06). Es preciso destacar que el uso de tibolona se asoció a un aumento significativo del riesgo de cáncer de endometrio (RR 1,79; IC95% 1,43-2,25), que fue más elevado en mujeres no obesas (RR 2,99; IC95% 2,08-4,30).

Este incremento de riesgo de cáncer de endometrio asociado al uso de tibolona también se ha visto en un reciente estudio de casos y controles realizado en una cohorte de usuarias de THS. El riesgo en las usuarias de tibolona fue superior al de las tratadas con THS combinado cíclico (RR 1,54; IC95% 1,03-2,32).⁵

Los nuevos datos sobre el perfil de toxicidad de la tibolona ponen de manifiesto que comparte los riesgos de los estrógenos. Dada la limitada información sobre su eficacia, su uso se debería limitar al tratamiento de los síntomas vasomotores graves de la menopausia que afectan la calidad de vida y que no responden al uso de preparados combinados de THS. En caso de utilizarse, se debería prescribir a la dosis mínima efectiva durante el tiempo de tratamiento más corto posible y hacer un seguimiento exhaustivo de las pacientes con el fin de disminuir los riesgos asociados a su utilización. Como es habitual, la notificación de sospechas de efectos adversos asociados a su uso será de gran valía para conocer mejor su relación beneficio-riesgo.

Bibliografía

- 1 NIH State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science conference statement: Management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003-13.
- 2 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- 3 Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- 4 Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51.
- 5 De Vries CS, Bromley SE, Thomas H, Farmer RDT. Tibolone and endometrial cancer: a cohort and nested case-control study in the UK. *Drug Safety* 2005; 28: 241-9.

Hemorragias por heparinas de bajo peso molecular ■

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen por despolimerización de la heparina no fraccionada. Estos fragmentos conservan la actividad anticoagulante porque mantienen la capacidad de inhibir el factor X activado (Xa), aunque tienen menos efecto antitrombina.¹ También se diferencian de la heparina no fraccionada en que las HBPM tienen una biodisponibilidad superior, se eliminan por vía renal y tienen una semivida más larga.¹

Esta farmacocinética más favorable condiciona que la relación dosis-respuesta sea más predecible que en el caso de la heparina convencional.² Sin embargo, aunque el uso de HBPM ofrece más seguridad que el de la heparina no fraccionada, hay que tener en cuenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas potencialmente graves. En los ensayos clínicos (por ejemplo en el tratamiento y la profilaxis de la trombosis venosa profunda o en el tratamiento de síndromes coronarios agudos), la tasa de hemorragias graves es similar para todas las HBPM y oscila entre 0,5% y 6,5%.²⁻⁴ Ésta es seguramente una infraestimación de la incidencia real de hemorragias graves asociadas al uso de HBPM, dado que en los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con factores de riesgo de complicaciones hemorrágicas.

En la práctica habitual, hay que tener en cuenta los factores de riesgo de complicaciones hemorrágicas por HBPM con el fin de prevenir su aparición. El riesgo de hemorragias se incrementa con la utilización de dosis altas y en pacientes de edad avanzada, con comorbilidad asociada, insuficiencia renal o hepática, antecedentes de cirugía o traumatismos recientes, hemorragias activas o lesiones orgánicas que pueden sangrar (p. ej. úlcera péptica activa, ictus hemorrágico), alteraciones de la hemostasia, o tratados simultáneamente con otros medicamentos que interfieren la coagulación o la agregación plaquetaria.^{2,3}

Las hemorragias activas, las lesiones orgánicas que pueden sangrar y las alteraciones de la hemostasia son contraindicaciones al uso de HBPM.

Es preciso destacar que la semivida de las HBPM se prolonga en pacientes con insuficiencia renal. Asimismo, en pacientes de edad avanzada puede estar reducido el aclaramiento de creatinina a pesar de que la creatinina plasmática sea normal. En ambas situaciones es necesaria una vigilancia clínica estrecha.^{2,5,6} En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) se debería ajustar las dosis. Sin embargo, la única HBPM que tiene estudios cinéticos que permiten hacer recomendaciones concretas sobre dosificación es la enoxaparina.⁷

La presencia de otros factores de riesgo obliga a evaluar en cada paciente la relación beneficio-riesgo y a mantener una vigilancia clínica cuidadosa.

La relación dosis-respuesta de las HBPM es menos variable que la de la heparina no fraccionada. Esto hace que en pacientes clínicamente estables no se considere necesaria la monitorización del efecto anticoagulante. Sin embargo, hay dudas en los pacientes con mayor riesgo hemorrágico.² A diferencia de la heparina no fraccionada, el alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) es muy discreto porque la inhibición de la actividad de la trombina es mínima y, por tanto, esta prueba no es apropiada.^{1,2} Se ha sugerido que la determinación de la actividad antifactor Xa podría ayudar al manejo de los pacientes de riesgo, pero su factibilidad es dudosa y no hay consenso sobre su utilidad en términos de mejoría de la seguridad.²

En un estudio realizado en nuestro entorno se analizaron las características de 36 pacientes con hemorragias asociadas al uso de HBPM. Un 72% de los casos fueron graves (26; incluidos 5 mortales). Las más frecuentes fueron las hemorragias gastrointestinales y musculares (33,3% cada una), seguidas de las retroperitoneales (11,1%) y las intracraneales (8,3%). Todos los pacientes presentaban uno o más factores de riesgo: edad superior a 64 años (94% de los casos), comorbilidad asociada (78%), uso de antiagregantes o antiinflamatorios (47%), duración del tratamiento con HBPM superior a 7 días (47%), uso de dosis anticoagulantes (44%), insuficiencia renal (30%), procedimientos diagnósticos o terapéuticos con riesgo hemorrágico (11%), y antecedentes de hemorragias previas (6%).⁸

Conclusión

La mayoría de los pacientes con hemorragias por HBPM tienen factores de riesgo hemorrágico. Con el fin de prevenirlas, hay que evaluar la relación beneficio-riesgo en cada paciente, respetar las contraindicaciones, vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo, y ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal grave. Es preciso destacar que no todas las fichas técnicas incluyen recomendaciones detalladas sobre ajuste de dosis.

Ante la aparición de una complicación hemorrágica asociada al uso de HBPM, especialmente si es grave o se presenta en un paciente con factores de riesgo, se debe notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia.

Heparinas de bajo peso molecular comercializadas en España

Bemiparina: Hibor®
Enoxaparina: Clexane®, Decipar®
Dalteparina: Fragmin®
Nadroparina: Fraxiparina®
Tinzaparina: Innohep®

Bibliografía

- 1 Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C et al. Heparin and low-molecular weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001; 119: 645-945.
- 2 Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular-weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Safety* 2005; 28: 333-49.
- 3 Levine MN, Raskob CG, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Trombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287S-310S.
- 4 McKay GA, Paterson KR. Low molecular weight heparins. A safer option than unfractionated heparin? *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2001; 20: 256-76.
- 5 Conde-Martel A, Perez-Correa S, Hemmersbach-Miller M, Bertancor-Leon P. Spontaneous retroperitoneal haematomas in elderly patients treated with low-molecular-weight heparins. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 548-9.
- 6 Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, Lamerton EH, Mitra S, Houghton JB, Kalra PA et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 531-7.
- 7 Ficha técnica Clexane®.
<http://www.agemed.es>
- 8 Vallano Ferraz A, Pedrós Cholvi C, Montané Esteve E, Bejarano Romero F, López Andrés A, Cereza García G, Arnau de Bolós JM. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 583-7.

Telitromicina y empeoramiento de miastenia *gravis*

Recientemente, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido dos notificaciones de sospecha de efectos indeseados a telitromicina que describían empeoramiento de miastenia *gravis*. Ambos casos evolucionaron a insuficiencia respiratoria y uno de ellos fue mortal.

La telitromicina (Ketek®) es un antibiótico del grupo de los ketólidos autorizado para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria leve o moderada, la sinusitis aguda y la reagudización de la bronquitis crónica en mayores de 18 años, y para el tratamiento de la amigdalitis y la faringitis por estreptococos del grupo A en mayores de 12 años cuando se necesita una alternativa a los beta-lactámicos.

En el 2003, dos años después de su comercialización, se describieron casos de exacerbación de la miastenia *gravis* en pacientes tratados con este medicamento, algunos de los cuales fueron mortales. Esto motivó una nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Pro-

ductos Sanitarios en la que se alertaba de este posible efecto indeseado de la telitromicina, cuyo mecanismo de producción es desconocido. Asimismo, se modificó la ficha técnica en la que desaconsejaba su uso en pacientes con miastenia *gravis*.¹

En resumen, el empeoramiento de la miastenia *gravis* es una reacción adversa grave de la telitromicina y hay que evitar su uso en los pacientes con esta enfermedad.

Bibliografía

- 1 Anónimo. Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española del Medicamento. Telitromicina y empeoramiento de la miastenia *gravis*. *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2003; 1: 12.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html>

■ Abuso y dependencia de carisoprodol (Mio Relax[®], Relaxibys[®])

En junio pasado la AEMPS alertó sobre el riesgo de abuso y dependencia de carisoprodol (Mio Relax[®], Relaxibys[®]) a raíz de los casos recibidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia.

El carisoprodol es un relajante muscular que es metabolizado a meprobamato, un hipnótico-sedante que comparado con otros, como las benzodiazepinas, tiene un riesgo muy superior de inducir dependencia y síndrome de abstinencia, y depresión grave del sistema nervioso central en caso de sobredosis.¹

La nota informativa recuerda que Mio Relax[®] y Relaxibys[®] son especialidades de prescripción médica; por tanto, no se pueden dispensar sin receta. Por otra parte, la AEMPS recomienda que el carisoprodol se utilice a las dosis mínimas necesarias para el tratamiento de la sintomatología y durante un máximo de 15 días.

Encontrarán más información en http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_carisoprodol.htm

■ Bibliografía

- 1 Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives. En: JG Hardman, LE Limbird editors. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2001.

■ Anorexígenos y estimulantes en fórmulas magistrales

En junio pasado la AEMPS hizo pública una nota informativa en la que alertaba sobre el uso de anorexígenos y estimulantes del sistema nervioso central en fórmulas magistrales. En esta nota se recuerda que la utilización de benfluorex y prolintano (ambos derivados anfetamínicos), pemolina (estimulante del sistema nervioso central), fenilpropanolamina (simpaticomimético), y tiratrical (metabolito de la triyodotironina; también conocido como a "Triac") para la preparación de fórmulas magistrales está prohibida.

Se trata de principios activos que se han retirado del mercado español por problemas de seguridad (benfluorex, pemolina y prolintano), se ha limitado su uso sólo a especialidades farmacéuticas por el mismo motivo (fenilpropanolamina), o simplemente no han sido nunca autorizados (tiratrical).

Encontrarán más información en http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_fm-anorexigenos.htm.

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

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a 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, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

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