

ACTUALITZACIÓ SOBRE EL RISC DE MALALTIA TROMBOEMBÒLICA VENOSA AMB ELS NOUS CONTRACEPTIUS ORALS

Roser Llop Rius

Fundació Institut Català de Farmacologia
Universitat Autònoma de Barcelona

Glòria Cereza Garcia

Centre de Farmacovigilància de Catalunya
Fundació Institut Català de Farmacologia

Resum

La introducció dels contraceptius orals hormonals va suposar un avenç rellevant en salut pública però s'ha acompanyat, des del principi, de riscos per a la salut de les dones. L'aparició dels primers casos de malaltia tromboembòlica venosa ha obligat a analitzar-ne les causes i a desenvolupar preparats nous per tal d'intentar minimitzar aquest risc. Els estudis han mostrat que aquest risc depèn tant de la dosi de l'estrógen com del tipus de progestagen utilitzat, i és més alt durant el primer any d'ús.

L'estrógen més utilitzat és l'etinilestradiol. Els progestàgens de tercera generació comercialitzats a l'Estat espanyol són desogestrel, gestodè, dienogest, nomegestrol i norgestimát (classificat com de segona generació per alguns autors). La drospirenona, derivat de l'espironolactona, es considera com a progestagen de quarta generació. Des d'un punt de vista de l'eficàcia contraceptiva, aquests fàrmacs no han mostrat cap avantatge sobre els de segona generació (levonorgestrel). L'any 1995 les autoritats britàniques es van fer ressò d'un augment del risc tromboembòlic amb els contraceptius amb progestàgens de tercera generació, arran dels resultats de tres estudis europeus.

Des d'aleshores, nous estudis epidemiològics han analitzat la prevalença, les característiques i la gravetat, i han confirmat aquest risc. Fàrmacs que contenen gestodè, desogestrel, norgestimát o drospirenona suposen un risc doble de malaltia tromboembòlica venosa dels contraceptius que contenen progestàgens de segona generació com el levonorgestrel.

Paraules clau: contraceptius orals, efectes indesitjats, tromboembolisme venós

Introducció

La incorporació dels contraceptius hormonals orals (CO) per evitar l'embaràs va suposar un important avenç mèdic i social, ja que va permetre dissociar sexualitat i reproducció. Aquest avenç, però, s'acompanya de l'aparició de certs riscos per a la salut de les dones. Poc temps després que s'introduïssin els CO, a principis dels anys seixanta, es van descriure els primers casos de trombosi venosa i d'embòlia pulmonar, i la comunitat científica va ser conscient d'aquest efecte advers greu associat a l'ús d'aquests fàrmacs.¹

Fruit d'aquesta presa de consciència, els esforços es van encaminar a disminuir la possibilitat d'efectes adversos. Amb aquest objectiu, es van dissenyar nous CO amb altres components i amb menor dosi hormonal. Es va comprovar que el risc de malaltia tromboembòlica venosa (MTEV) era proporcional a la dosi d'estrógen (els primers CO contenien 150 µg d'etinilestradiol per comprimit), de manera que la dosi d'estrógen dels contraceptius es va anar reduint a 50 µg en la dècada dels 60, i a 30-35 µg i 20 µg en la dels anys 70. Aquesta dosi menor d'estrógen manté la mateixa eficàcia contraceptiva i millora la tolerabilitat reduint els efectes secundaris, sobretot les repercussions de tipus cardiovascular. La dosi de progestagen també es va anar reduint de manera progressiva i, actualment, el contingut de progestagen també és molt inferior a la dels primers CO comercialitzats. A més, s'han incorporat nous progestàgens.²

Els estrògens s'han associat a un augment de risc d'MTEV, a causa dels seus efectes sobre la coagulació, sobretot a dosis elevades. Els estrògens provoquen un augment dels factors de coagulació i una reducció de l'antitrombina III, la qual cosa provoca un estat protrombòtic, que es contraresta només parcialment per un augment de components fibrinolítics.² D'altra banda, diverses dades epidemiològiques suggereixen que els canvis en el tipus de progestagen també incrementen el risc trombòtic; i els nous progestàgens s'han associat a un major risc d'MTEV que els més antics. Tot i que la patogènia de l'MTEV

secundaria a CO no és del tot coneguda, s'ha suggerit una resistència adquirida a l'acció anticoagulant de la proteïna C activada, més marcada amb els progestàgens de tercera generació.^{3,4}

Si es compara amb el no-consum de CO, el risc d'MTEV augmenta de 2 a 3 vegades amb les combinacions que contenen progestàgens de segona generació, com el levonorgestrel, i fins a 6 vegades si es consideren els preparats amb els nous progestàgens. En termes absoluts aquest risc és baix (entre 15 i 30 esdeveniments per 10.000 anys-dona)⁵, però són productes molt utilitzats, motiu pel qual el nombre de dones exposades és elevat i, per tant, també el seu impacte en la salut pública.⁶

Contraceptius hormonals orals al mercat espanyol

Actualment disposem de diverses possibilitats farmacològiques de contracepció basades en l'ús de medicaments amb propietats hormonals.⁷

Els contraceptius hormonals més usats són les combinacions orals d'un estrogen amb un progestagen, tot i que alguns contraceptius només porten progestàgens. Les combinacions orals d'estrogen i progestagen poden ser fixes o variables al llarg del cicle menstrual. Les combinacions fixes o monofàsiques s'administren durant tres setmanes (21 dies) a la mateixa dosi d'estrogen i progestagen durant tot el cicle de tractament. En les combinacions variables o multifàsiques, les dosis combinades d'estrogen i progestagen van canviant al llarg del cicle. En els contraceptius bifàsics, els comprimits que s'administren durant els primers 7 dies del cicle contenen menor dosi de progestagen i, en els trifàsics, la dosi de progestagen augmenta progressivament a cada fase del cicle. En els CO quadrifàsics, la dosi d'estrogen disminueix durant el cicle i la de progestagen augmenta durant la primera part i disminueix durant la segona.⁸

El mecanisme d'acció dels CO està basat en la inhibició de la secreció de gonadotrofines per acció sobre la hipòfisi i l'hipotàlem, mitjançant l'aportació exògena d'hormones ovàriques.⁹

L'estrogen suprimeix la producció de l'hormona foliculostimulant hipofisària (FSH), i evita la selecció i desenvolupament del fol·licle dominant, mentre que el progestagen suprimeix la secreció de l'hormona luteïnizant (LH), i impedeix l'ovulació. El progestagen també produeix canvis en el moc cervical que disminueixen la penetrabilitat i la motilitat dels espermatozoides. A més, el desequilibri hormonal produït pel contraceptiu té accions sobre l'endometri, les trompes de Fal·lopi i el moc cervical, que impedeixen la migració dels espermatozoides i la implantació de l'òcit.

L'estrogen més utilitzat és l'etinilestradiol. Els progestàgens sintètics són essencialment de dos tipus, els derivats de la 17-hidroxiprogesterona (medroxi-progesterona, clormadinona, megestrol i acetat de ciproterona) i els derivats de la 19-nortestosterona. Aquests darrers són els que més s'utilitzen i dels quals han anat apareixent nous compostos amb menys efecte androgènic i, per tant, amb menys repercussions metabòliques. Després dels progestàgens de primera generació (noretisterona i linestrenol), es van desenvolupar nous progestàgens, anomenats de segona generació (norgestrel, clormadinona i levonorgestrel) i de tercera generació (norgestim, desogestrel, dienogest, nomegestrol, etonogestrel i gestodè), que redueixen la incidència d'efectes adversos derivats de l'androgenització, com la seborrea, l'acne i l'hirsutisme. També la drospirenona, progestagen derivat de l'espironolactona i anomenat de quarta generació, té efectes antiandrogènics i anti-mineralcorticoides, i redueix els efectes adversos del component estrogènic relacionats amb la retenció de líquids, com l'augment de pes i l'edema.

A la taula 1 es presenten els contraceptius hormonals orals combinats, actualment disponibles a l'Estat espanyol.

Noves dades sobre el risc de malaltia tromboembòlica venosa amb els nous contraceptius orals

L'any 1995 les autoritats britàniques van recomanar una restricció de l'ús dels CO de tercera generació, després de conèixer els resultats de tres estudis realitzats a diferents països europeus que mostraven un augment del risc d'MTEV associada al seu ús.¹ Des d'aleshores, diversos estudis observacionals han confirmat aquest augment i han propiciat noves accions reguladores.

L'any 2001, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va alertar sobre el risc d'MTEV associat a la utilització de contraceptius orals combinats amb desogestrel i gestodè.¹⁰ Tot i que la introducció de desogestrel i gestodè va fer suposar un menor risc cardiovascular associat, per un perfil d'efectes metabòlics aparentment més favorable, les dades dels estudis epidemiològics van mostrar que els contraceptius que contien aquests progestàgens s'associaven al doble de risc d'MTEV, si es comparen amb els que contenen altres progestàgens de comercialització prèvia.

En la nota de l'AEMPS de l'any 2001, ja s'advertia que l'augment del risc d'MTEV estimada per als contraceptius de tercera generació (que contenen almenys 20 µg d'etinilestradiol associat a desogestrel o gestodè) respecte als de segona generació (que contenen menys de 50 µg d'etinilestradiol associat

Taula 1. Contraceptius orals combinats

PROGESTÀGENS 2a GENERACIÓ	Monofàsics amb progestàgens de 2a generació		
	Etinilestradiol 30 µg	Levonorgestrel 150 µg	Microgynon® Ovoplex 150/30® (F)
	Etinilestradiol 30 µg	Clormadinona 2 mg	Balianca®/Balianca diari® Belara®/Belara diari® Elynor® Etinilestradiol/Clormadinona EFG®
	Etinilestradiol 20 µg	Levonorgestrel 100 µg	Anaomi®/Anaomi diari® (F) Keriette®/Keriette diari® (F) Levobel®/Levobel diari® (F) Linelle®/Linelle diari® (F) Loette®/Loette diari® (F) Levonorgestrel/Etinilestradiol EFG® (F)
Trifàsics amb progestàgens de 2a generació (dies 1-6/7-11/12-21)			
Etinilestradiol 30/40/30 µg	Levonorgestrel 50/75/125 µg	Triagynon® Triclor®	
PROGESTÀGENS 3a GENERACIÓ	Monofàsics amb progestàgens de 3a generació		
	Etinilestradiol 30 µg	Desogestrel 150 µg	Microdio® Regulon® Desogestrel/Etinilestradiol EFG® (F)
	Etinilestradiol 30 µg	Gestodè 75 µg	Gynovin® Minulet® Tevalet®
	Etinilestradiol 30 µg	Dienogest 2 mg	Ailyn®/Ailyn diari® Danielle® Donabel®
	Etinilestradiol 20 µg	Desogestrel 150 µg	Bemasive® Suavuret® Desogestrel/Etinilestradiol EFG® (F)
	Etinilestradiol 20 µg	Gestodè 75 µg	Gestinyl® Harmonet® Meliane®/Meliane diari® Melteva® Etinilestradiol/Gestodeno EFG®
	Etinilestradiol 15 µg	Gestodè 60 µg	Melodene-15® Minesse®
	Estradiol 1,5 mg	Nomegestrol 2,5 mg	Zoely®
	Etinilestradiol 35 µg	Norgestimat 250 µg	Edelsin®
	Bifàsics amb progestàgens de 3a generació (dies 1-7/8-22)		
	Etinilestradiol 40/30 µg	Desogestrel 25/125 µg	Gracial®
	Trifàsics amb progestàgens de 3a generació (dies 1-6/7-11/12-21)		
	Etinilestradiol 30/40/30 µg	Gestodè 50/70/100 µg	Tri-Minulet® Trigynovin®
	Quadrifàsics amb progestàgens de 3a generació (dies 1-2/3-7/8-24/25-26)		
Estradiol 3/2/2/1 mg	Dienogest 3/2 mg	Qlaira®	
PROGESTÀGENS 4a GENERACIÓ	Monofàsics amb progestàgens de 4a generació (derivats de la 17-alfaespironolactona)		
	Etinilestradiol 30 µg	Drospirenona 3 mg	Antin®/Antin diari® Aranka®/Aranka diari® Cleosensa®/Cleosensa diari® Dretine®/Dretine diari® /Drosiane diari® Drosure®/Drosure diari® Yasmin®/Yasmin diari® Yira® Etinilestradiol/Drospirenona EFG®
Etinilestradiol 20 µg	Drospirenona 3 mg	Antinelle®/Antinelle diari® Arankelle®/Arankelle diari® Cleodette®/Cleodette diari® Daylette® Drelle® Dretinelle®/Dretinelle diari® Drospil® Drosurelle®/Drosurelle diari® Drosianelle®/Drosianelle diari® Eloine® Liofora®/Liofora diari® Yasminelle®/Yasminelle diari® Yaz® Etinilestradiol/Drospirenona EFG®	

Font: Centre d'Informació Online de Medicaments de l'AEMPS – CIMA. [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Consultat: 13.1.2014]
(F): contraceptius finançats. [Disponible a: <http://www.mssi.gob.es/en/gabinete/notasPrensa.do?id=2916>. Consultat: 13.1.2014]
Font: Catàleg de prestació farmacèutica, versió 1.2.2014, CatSalut. [Consultat: 5.2.2014]

a levonorgestrel) és més gran durant el primer any d'ús. També es recordava la contraindicació d'ús en dones amb antecedent d'MTEV o amb història prèvia d'infart o accident vascular cerebral, i en dones amb factors de risc cardiovascular com obesitat, postpart, cirurgia recent o antecedent de trombosi venosa.¹⁰

A principis de l'any 2013, l'AEMPS va anunciar que s'iniciava a Europa la revisió de la seguretat dels contraceptius de tercera i quarta generació desogestrel, gestodè, norgestimat, drospirenona i nomegestrol.¹¹ Aquesta revisió es va dur a terme a iniciativa de les autoritats franceses amb l'objectiu d'avaluar si la informació de les fitxes tècniques i els prospectes es pot considerar suficient perquè els professionals sanitaris i les usuàries puguin prendre la millor decisió sobre el seu tractament. La revisió va concloure que el risc absolut és baix i que els preparats amb progestàgens com norgestimat, levonorgestrel o noretisterona s'associen a un risc inferior.^{12,13} També es recorda la importància de revisar de manera periòdica els factors de risc individuals de les dones (antecedent d'MTEV, IAM previ, ictus previ, obesitat, tabaquisme, hipertensió mal controlada, malaltia hepàtica o antecedent de càncer de mama o ginecològic). En dones que han presentat un episodi d'MTEV previ es recomana descartar la presència de trombofilia abans d'iniciar CO.¹⁴ (Vegeu taula 2)

Els estudis de seguretat

Les noves dades sobre els riscos dels diferents preparats de contraceptius hormonals combinats provenen d'estudis epidemiològics que han avaluat la seguretat de les noves combinacions.

Una metanàlisi publicada l'any 2012 va avaluar el risc d'MTEV amb els preparats contraceptius que contenen desogestrel, gestodè i drospirenona, respecte dels contraceptius amb levonorgestrel, norgestrel o norgestimat. Els resultats van mostrar un augment significatiu del risc tromboembòlic amb els preparats amb progestàgens de tercera generació.¹⁵

Diversos estudis observacionals previs ja havien mostrat aquest augment del risc. En un estudi de cohorts publicat l'any 2009, es va seguir una cohort de dones daneses durant 10 anys i es va veure que el risc d'MTEV en usuàries de contraceptius combi-

nats disminueix amb la durada d'ús i amb les dosis d'estrògens utilitzada. També va mostrar que el risc era el doble amb els contraceptius que contenen desogestrel, gestodè i drospirenona.¹⁶ El mateix any, els resultats d'un estudi observacional dissenyat per un grup d'investigadors holandesos amb 1.524 casos i 1.760 controls va mostrar resultats similars.¹⁷

L'any 2011 es van conèixer noves dades que confirmaven aquest excés de risc. En un estudi de cohorts a partir del registre nacional danès, es van incloure dones no gestants entre els 15 i els 49 anys sense història d'MTEV. Les dones es van seguir entre els anys 2001 i 2009, i s'hi va analitzar el risc d'un primer episodi d'MTEV. Els resultats van mostrar que, comparat amb el no-ús de contraceptius, el risc per a les usuàries de preparats amb 30-40 µg d'etinilestradiol i levonorgestrel va ser de 2,9, mentre que amb desogestrel, gestodè i drospirenona va ser de més de 6. Aquests riscos es van mantenir elevats en utilitzar el levonorgestrel com a comparador de referència.¹⁸

Una metanàlisi d'estudis observacionals publicada a finals del 2013 va tornar a mostrar que l'ús de contraceptius hormonals combinats amb progestàgens de tercera generació s'associa a un risc tromboembòlic superior al risc amb levonorgestrel, i que aquest augment del risc depèn tant de la dosi d'estrògen com del tipus de progestagen utilitzat.¹⁹

Riscos amb l'ús de contraceptius que contenen drospirenona

Després de la introducció dels progestàgens de tercera generació, l'any 2001 es va introduir la drospirenona. La drospirenona és un progestagen sintètic, derivat de l'espironolactona, amb propietats antian-drogèniques i antiminerocorticoides lleus. Els resultats dels estudis amb aquest fàrmac van mostrar un major risc de tromboembolisme venós que amb els progestàgens de segona generació.²⁰

Els resultats d'un estudi de casos i controls a partir de la base britànica GPRD van mostrar que l'ús d'un contraceptiu hormonal combinat amb drospirenona s'associa a un risc de trombosi venosa idiopàtica tres vegades més alt que l'ús de contraceptius que contenen levonorgestrel. En aquest estudi es va veure que les taxes d'incidència no ajustades van ser 23

Taula 2. Incidència anual d'MTEV en dones en edat fèrtil

	risc relatiu	casos/100.000 dones
No usuàries de contraceptius hormonals	1	5-10
Usuàries de CO amb progestàgens de 2a generació (levonorgestrel)	2-4	15-20
Usuàries de CO amb progestàgens de 3a o 4a generació (gestodè, desogestrel, drospirenona)	6-8	30-40
Gestants	12	60

Aquests riscos són més alts en dones fumadores, obeses, amb trombofilies, immobilitzades, i amb antecedents familiars o personals d'MTEV. També són superiors amb l'edat i durant el primer any d'ús del CO.

per 100.000 dones i any entre les usuàries de drospironona, i de 9,1 per 100.000 dones i any entre les usuàries de levonorgestrel.²¹

En un altre estudi fet als Estats Units d'Amèrica el mateix any es van analitzar 186 casos incidents de trombosi venosa idiopàtica que es van comparar amb 681 controls. Es va veure que en usuàries de CO amb drospironona, el risc tromboembòlic va ser del doble que en usuàries de CO combinats amb levonorgestrel.²² Aquests resultats també van ser similars als d'un altre estudi de cohorts que va confirmar l'augment de risc d'MTEV associat a drospironona, comparat amb els progestàgens de tercera o segona generació.²³

L'octubre de l'any 2011, l'FDA va alertar d'un possible augment del risc d'MTEV en usuàries de contraceptius orals amb drospironona.²⁴

D'altra banda, en l'estudi europeu *Active Surveillance Study*, publicat l'any 2013, es van combinar diverses bases de dades dels Estats Units d'Amèrica corresponents a diferents mútues de salut, i es van identificar 573.680 noves usuàries de contraceptius, que van patir 321 episodis d'MTEV durant un seguiment acumulat de 367.138 anys-dona, entre 2001 i 2007. Tot i que la incidència d'MTEV entre usuàries de drospironona va ser baixa (1,4 casos per 1.000 anys-dona), en models ajustats per edat, any i regió, la possibilitat de patir-la va ser més elevada que entre les usuàries de progestàgens més antics (HR = 1,8).²⁵

Repercussions a la pràctica clínica

Els progestàgens de tercera generació comercialitzats a l'Estat espanyol són desogestrel, gestodè, dienogest, norgestrel i norgestim (classificat com de segona generació per alguns autors). La drospironona és classificada com a CO de quarta generació. Aquests fàrmacs no ofereixen cap avantatge d'eficàcia sobre els de segona generació (levonorgestrel). No obstant això, en els últims anys, el seu consum ha suposat gairebé la meitat del consum global de contraceptius.

Els resultats dels estudis indiquen que el risc d'MTEV associat a l'ús de contraceptius amb progestàgens de segona generació és de 15 casos per 100.000 usuàries i any, i l'associat als que contenen progestàgens de tercera generació és de 30 casos per 100.000 usuàries i any. En termes absoluts el risc és baix, però s'ha de considerar atès l'elevat consum i la presència de factors de risc entre les dones usuàries. Els resultats dels estudis indiquen que aquest augment del risc s'associa tant a la dosi d'estrogen com al tipus de progestàgen, i que és més alt el primer any d'ús.¹⁴

Quan es consideri prescriure un CO es recomana valorar de manera individualitzada la relació benefici-risc. Els CO no es recomanen en dones amb factors de risc de trombosi arterial o venosa (obesitat, edat de més de 35 anys o hàbit tabàquic). D'altra banda, estan contraindicats en pacients amb història prèvia d'MTEV, IAM o AVC, hipertensió arterial mal controlada, malaltia hepàtica o càncer de mama o ginecològic.¹⁴

Atès que els contraceptius orals que contenen levonorgestrel han mostrat la mateixa eficàcia contraceptiva i s'associen a menys risc d'MTEV, es consideren d'elecció associats a la mínima dosi d'estrogen per a les dones en les quals es planteja un mètode de contracepció oral.

Agraïm la col·laboració de la doctora Carme Coll, metgessa ginecòloga responsable de l'ASSIR Barcelonès Nord i Maresme, i de la doctora Montserrat Bosch, del Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, per la revisió del manuscrit i els comentaris que han contribuït a enriquir-lo.

Bibliografia

1. Anònim. La seguretat relativa dels contraceptius amb progestàgens "de tercera generació". *Butll Groc* 1995;8:13-16.
2. Rams Pla N. Nous contraceptius hormonals: Butlletí d'Informació Terapèutica. 2006;18:23-28.
3. Aguilar C. Anticonceptivos orales y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Clin Esp* 2002;202(5):275-7.
4. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, Tans G, Bouma BN, Curvers J, et al. Effect of second and third generation oral contraceptive on the protein C system in the absence or presence of the VLeiden mutation: a randomized trial. *Blood* 2004;103:927-33.
5. Anònim. Contraceptius orals i risc de tromboembolisme. *Butll Groc* 2007;20:12.
6. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendall FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:1-12.
7. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detallesForm>. 2014]
8. De la Cuesta Benjumea R, Franco Tejada C, Iglesias Goy E. Actualización en anticoncepción hormonal. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35(3): 75-87.
9. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. Joel G. Hardmann, Lee E. Limbird, Albert Goodman Gilman. Chapter 58. Estrogens and progestines. *Hormonal contraceptives*. 2011.1623-1629.
10. Anònim. Riesgo de tromboembolismo venoso asociado a la utilización de anticonceptivos orales de tercera generación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2001;1 octubre. [Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/NL_2001-10_AOC-profesionales.pdf]
11. Anònim. Inicio de la revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2013;29 de gener. [Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_06-2013-anticonceptivos.pdf]
12. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2013;14 d'octubre. [Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_27-2013-anticonceptivos.pdf]
13. Comunicación dirigida a los profesionales sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2014;21 de gener. [Disponible a: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/Anti-conceptivos-hormonales-21-01-14.pdf>]
14. Anònim. Increasing risk of thromboembolism in newer contraceptives. *NPS Medicine-wise*. 2013;1-5. [Disponible a: <http://www.nps.org.au/publications>]
15. Manzoli L, De Vito C, Marzullo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012;35:191-205.
16. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:557-60.
17. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:561-2.
18. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldsted FE, Lookkegaard 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.

19. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendall FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:1-12.
20. Anònim. Drospirenona i risc de malaltia tromboembòlica venosa. *Butll FV Catalunya*. 2012;10:1-3.
21. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;342:961.
22. 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.
23. Gronich N, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:1319-25.
24. Anònim. Birth control pills containing drospirenone: possible increased risk of blood clots. FDA U.S. Food and Drug Administration 2011;27 octubre. [Disponible a: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm257337.htm>]
25. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, Sorel M, Quesenberry CP Jr, Cooper WO. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013;87:93-100.

En un clic...

Coincidint amb l'inici de la nova etapa editorial del BIT en el Servei Català de la Salut, inaugurarem la secció "En un clic", l'objectiu de la qual és agrupar i accedir d'una forma àgil i senzilla a una selecció de recursos d'informació en el marc del sistema sanitari públic sobre medicaments i farmacoteràpia que poden ser d'utilitat per als professionals sanitaris.

Harmonització farmacoterapèutica

- Asenapina** per al tractament d'episodis maníacs associats amb el trastorn bipolar I. Descarregar PDF
- Fentanil d'administració nasal** per al tractament del dolor irruptiu en dolor crònic oncològic. Descarregar PDF
- Prasugrel**, coadministrat amb àcid acetilsalicílic, per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb síndrome coronària aguda sotmesos a intervenció coronària percutània primària o ajornada. Descarregar PDF
- Ticagrelor**, conjuntament amb àcid acetilsalicílic, per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients adults amb síndromes coronàries agudes, inclosos els pacients controlats amb tractament mèdic i els sotmesos a una intervenció coronària percutània o a un empelt de derivació d'artèria coronària. Descarregar PDF
- Linagliptina**. Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic en adults: en monoteràpia quan la metformina no és adequada i com a tractament en combinació amb metformina, amb metformina i una sulfonilurea o amb insulina. Descarregar PDF
- Pautes d'harmonització del tractament farmacològic de la **DM 2**. Descarregar PDF
- Pautes d'harmonització per al tractament farmacològic de la **insuficiència cardíaca crònica**. Descarregar PDF

Recomanacions i avaluacions

- Quimioteràpia pal·liativa** en el càncer avançat (Recomanacions Essencial). Enllaç
- Antibiòtics en faringitis en infants (Recomanacions Essencial). Enllaç
- Inhibidors de l'adenosina difosfat** en pacients amb infart agut de miocardi amb elevació del segment ST candidats a intervenció coronària percutània (Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya). Descarregar PDF
- Problemes de subministrament d'**imipramina**. Quines alternatives hi ha i què cal fer davant un possible canvi d'antidepressiu? (CedimCat). Descarregar PDF

Seguretat en l'ús de medicaments

- Domperidona i trastorns cardíacs: reavaluació a Europa • Febuxostat i alteracions hepàtiques • Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS (*Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*). Descarregar PDF
- Nou reial decret de farmacovigilància: novetats més rellevants per al professional sanitari • Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS • Altres informacions d'interès (*Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*). Descarregar PDF
- Prevenció d'errors de medicació en pacients quirúrgics (*Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació*). Descarregar PDF
- Seguretat en el procés de preparació de citostàtics: traçabilitat i control (*Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació*). Descarregar PDF



CedimCat ■

Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

Data de redacció: **Gener 2014**

En el proper número: **Sobreutilització d'antipsicòtics en l'agitació i la demència en pacients d'edat avançada**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M^a José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Support tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
**INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**

