

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 3, n.º 4 • juliol - setembre 2005



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Tibolona i càncer d'endometri
- Hemorràgies per heparines de baix pes molecular
- Telitromicina i empitjorament de miastènia *gravis*
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Tibolona i càncer d'endometri ■

La tibolona (Boltin®), un esteroide sintètic amb activitat estrogènica, progestagènica i androgènica, està indicada en els símptomes de la menopausa. La informació sobre la seva eficàcia és limitada, però els pocs assaigs clínics realitzats suggereixen que podria millorar els símptomes vasomotors i les alteracions del son.¹

En un número anterior del butlletí (vegeu Butll Farmacovigilància de Catalunya 2004;2:3) s'informava sobre les restriccions de les indicacions del tractament hormonal substitutiu (THS) en la menopausa comunicades per l'AEMPS a causa d'un increment del risc de càncer de mama associat al seu ús. Les dades procedents dels estudis *Women's Health Initiative Trial (WHI)*² i *Million Women Study (MWS)*³ van confirmar un augment del risc de càncer de mama associat al tractament combinat amb estrògens i progestàgens, als estrògens en monoteràpia, i també a la tibolona. Quant al càncer d'endometri, els estrògens en monoteràpia n'incrementaven el risc, mentre que el tractament combinat amb estrògens i progestàgens el disminuïa; no es disposava de dades sobre el risc associat a tibolona. D'altra banda, es va observar un augment del risc d'IAM, de tromboembolisme venós i d'AVC isquèmic.

Recentment, una nova publicació de resultats sobre **càncer d'endometri** de l'estudi MWS confirma que els estrògens n'augmenten el risc i mostren que la tibolona també l'incrementa.⁴ En canvi, els progestàgens contraresten

l'efecte advers dels estrògens sobre l'endometri. Segons l'estudi, en comparació de les no usuàries de THS, l'ús continu de preparats combinats es va relacionar amb una reducció del risc de càncer d'endometri (RR 0,71; IC95% 0,56-0,90), l'ús cíclic de preparats combinats no el va modificar de manera significativa (RR 1,05; IC95% 0,91-1,22), i el d'estrògens sols el va augmentar (RR 1,45; IC95% 1,02-2,06). Cal destacar que l'ús de tibolona es va associar amb un augment significatiu del risc de càncer d'endometri (RR 1,79; IC95% 1,43-2,25), el qual va ser més elevat en dones no obeses (RR 2,99; IC95% 2,08-4,30).

Aquest increment de risc de càncer d'endometri associat a l'ús de tibolona també s'ha vist en un recent estudi de casos i controls realitzat en una cohort d'usuàries de THS. El risc en les usuàries de tibolona va ser superior al de les tractades amb THS combinat cíclic (RR 1,54; IC95% 1,03-2,32).⁵

Les noves dades sobre el perfil de toxicitat de la tibolona posen de manifest que comparteix els riscos dels estrògens. Atesa la limitada informació sobre la seva eficàcia, el seu ús s'hauria de limitar al tractament dels símptomes vasomotors greus de la menopausa que afecten la qualitat de vida i que no responen a l'ús de preparats combinats de THS. En cas d'utilitzar-la, s'hauria de prescriure a la dosi mínima efectiva durant el temps de tractament més curt possible i fer un seguiment exhaustiu de les pacients per tal de disminuir-ne els riscos associats a la seva utilització. Com és habitual, la notificació de sospites d'efectes indesitjats associats al seu ús serà de gran vàlua per conèixer millor la seva relació benefici-risc.

Bibliografia

- 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.

Hemorràgies per heparines de baix pes molecular ■

Les heparines de baix pes molecular (HBPM) s'obtenen per despolimerització de l'heparina no fraccionada. Aquests fragments conserven l'activitat anticoagulant perquè mantenen la capacitat d'inhibir el factor X activat (Xa), tot i que tenen menys efecte antitrombina.¹ També es diferencien de l'heparina no fraccionada en què les HBPM tenen una biodisponibilitat superior, s'eliminen per via renal i tenen una semivida més llarga.¹

Aquesta farmacocinètica més favorable condiona que la relació dosi-resposta sigui més previsible que en el cas de l'heparina convencional.² Això no obstant, tot i que l'ús d'HBPM ofereix més seguretat que el de l'heparina no fraccionada, s'ha de tenir en compte el risc de complicacions hemorràgiques potencialment greus. En els assaigs clínics (per exemple en el tractament i la profilaxi de la trombosi venosa profunda o en el tractament de síndromes coronàries agudes), la taxa d'hemorràgies greus és similar per a totes les HBPM i oscil·la entre 0,5% i 6,5%.²⁻⁴ Aquesta és segurament una infraestimació de la incidència real d'hemorràgies greus associades a l'ús d'HBPM, atès que en els assaigs clínics es van excloure els pacients amb factors de risc de complicacions hemorràgiques.

En la pràctica habitual, cal tenir en compte els factors de risc de complicacions hemorràgiques per HBPM per tal de prevenir la seva aparició. El risc d'hemorràgies s'incrementa amb la utilització de dosis altes i en pacients d'edat avançada, amb comorbiditat associada, insuficiència renal o hepàtica, antecedents de cirurgia o traumatismes recents, hemorràgies actives o lesions orgàniques que poden sagnar (p. ex. úlcera pèptica activa, ictus hemorràgic), alteracions de l'hemostàsia, o tractats simultàniament amb altres medicaments que interfereixen la coagulació o l'agregació plaquetària.^{2,3}

Les hemorràgies actives, les lesions orgàniques que poden sagnar i les alteracions de l'hemostàsia són contraindicacions a l'ús d'HBPM.

Cal destacar que la semivida de les HBPM es prolonga en pacients amb insuficiència renal. Així mateix, en pacients d'edat avançada pot estar reduït l'aclariment de creatinina malgrat que la creatinina plasmàtica sigui normal. En totes dues situacions cal una vigilància clínica estreta.^{2,5,6} En cas d'insuficiència renal greu (aclariment de creatinina < 30 ml/min) caldria ajustar les dosis. Això no obstant, l'única HBPM que té estudis cinètics que permeten fer recomanacions concretes sobre dosificació és l'enoxaparina.⁷

La presència d'altres factors de risc obliga a avaluar en cada pacient la relació benefici-risc i a mantenir una vigilància clínica acurada.

La relació dosi-resposta de les HBPM és menys variable que la de l'heparina no fraccionada. Això fa que en pacients clínicament estables no es consideri necessària la monitorització de l'efecte anticoagulant. No obstant això, hi ha dubtes en els pacients amb més risc hemorràgic.² A diferència de l'heparina no fraccionada, l'allargament del temps parcial de tromboplastina activada (TTPA) és molt discret perquè la inhibició de l'activitat de la trombina és mínima i, per tant, aquesta prova no és apropiada.^{1,2} S'ha suggerit que la determinació de l'activitat antifactor Xa podria ajudar al maneig dels pacients de risc, però la seva factibilitat és dubtosa i no hi ha consens sobre la seva utilitat en termes de millora de la seguretat.²

En un estudi realitzat al nostre entorn es van analitzar les característiques de 36 pacients amb hemorràgies associades a l'ús d'HBPM. Un 72% dels casos van ser greus (26; incloent 5 mortals). Les més freqüents van ser les hemorràgies gastrointestinals i musculars (33,3% cadascuna), seguides de les retroperitoneals (11,1%) i les intracranials (8,3%). Tots els pacients presentaven un o més factors de risc: edat superior a 64 anys (94% dels casos), comorbiditat associada (78%), ús d'antiagregants o antiinflamatoris (47%), durada del tractament amb HBPM superior a 7 dies (47%), ús de dosis anticoagulants (44%), insuficiència renal (30%), procediments diagnòstics o terapèutics amb risc hemorràgic (11%), i antecedents d'hemorràgies prèvies (6%).⁸

Conclusió

La majoria dels pacients amb hemorràgies per HBPM tenen factors de risc hemorràgic. Per tal de prevenir-les, cal avaluar la relació benefici-risc en cada pacient, respectar les contraindicacions, vigilar estretament els pacients amb factors de risc, i ajustar la dosi en cas d'insuficiència renal greu. Cal destacar que no totes les fitxes tècniques inclouen recomanacions detallades sobre ajust de dosis.

Davant l'aparició d'una complicació hemorràgica associada a l'ús d'HBPM, especialment si és greu o es presenta en un pacient amb factors de risc, cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància.

Heparines de baix pes molecular comercialitzades a Espanya

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

Bibliografia

- 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 i empitjorament de miastènia *gravis*

Recentment, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut dues notificacions de sospita d'efectes indesitjats a telitromicina que descrivien empitjorament de miastènia *gravis*. Tots dos casos van evolucionar a insuficiència respiratòria i un d'ells va ser mortal.

La telitromicina (Ketek®) és un antibiòtic del grup dels ketòlids autoritzat per al tractament de la pneumònia extrahospitalària lleu o moderada, la sinusitis aguda i la reagudització de la bronquitis crònica en majors de 18 anys, i per al tractament de l'amigdalitis i la faringitis per estreptococs del grup A en majors de 12 anys quan es necessita una alternativa als beta-lactàmics.

Al 2003, dos anys després de la seva comercialització, es van descriure casos d'exacerbació de la miastènia *gravis* en pacients tractats amb aquest medicament, alguns dels quals van ser mortals. Això va motivar una nota informa-

tiva de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris alertant d'aquest possible efecte indesitjat de la telitromicina, el mecanisme de producció del qual és desconegut. Tanmateix, es va modificar la fitxa tècnica desaconsellant-ne l'ús en pacients amb miastènia *gravis*.¹

En resum, l'empitjorament de la miastènia *gravis* és una reacció adversa greu de la telitromicina i cal evitar-ne el seu ús en els pacients amb aquesta malaltia.

Bibliografia

- 1 Anònim. Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola del Medicament. Telitromicina i empitjorament de la miastènia *gravis*. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2003; 1: 12.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a

<http://www.gencat.net/salut/depsan/unitats/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm>

■ Abús i dependència de carisoprodol (Mio Relax[®], Relaxibys[®])

El passat mes de juny l'AEMPS va alertar sobre el risc d'abús i dependència de carisoprodol (Mio Relax[®], Relaxibys[®]) arran dels casos rebuts pel Sistema Espanyol de Farmacovigilància.

El carisoprodol és un relaxant muscular que es metabolitza a meprobamat, un hipnòtic-sedant que comparat amb altres, com les benzodiazepines, té un risc molt superior d'induir dependència i síndrome d'abstinència, i depressió greu del sistema nerviós central en cas de sobredosificació.¹

La nota informativa recorda que Mio Relax[®] i Relaxibys[®] són especialitats de prescripció mèdica; per tant, no es poden dispensar sense recepta. D'altra banda, l'AEMPS recomana que l'ús de carisoprodol es faci a les dosis mínimes necessàries per al tractament de la simptomatologia i durant un màxim de 15 dies.

Trobareu més informació a

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_carisoprodol.htm

■ Bibliografia

- 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.

■ Anorexígens i estimulants en fórmules magistrals

El passat mes de juny l'AEMPS va fer pública una nota informativa alertant sobre l'ús d'anorexígens i estimulants del sistema nerviós central en fórmules magistrals. En aquesta nota es recorda que la utilització de benfluorex i prolintà (ambdós derivats amfetamínicos), pemolina (estimulant del sistema nerviós central), fenilpropanolamina (simpaticomimètic), i tiratricol (metabòlit de la triiodotironina; també conegut com a "Triac") per a la preparació de fórmules magistrals està prohibida.

Es tracta de principis actius que s'han retirat del mercat espanyol per problemes de seguretat (benfluorex, pemolina i prolintà), se n'ha limitat el seu ús només a especialitats farmacèutiques pel mateix motiu (fenilpropanolamina), o simplement no han estat mai autoritzats (tiratricol).

Trobareu més informació a

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_fm-anorexigenos.htm

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

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripcions: 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 bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

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