



Tractament hormonal substitutiu

I també:
 Tolterodina

En dones postmenopàusiques que no han patit fractures, el tractament hormonal substitutiu (THS) amb estrògens s'ha mostrat eficaç per prevenir les fractures de coll de fèmur, de cossos vertebrals i d'avantbraç. A més, en dones que ja han patit una fractura osteoporòtica (sobretot si són de cossos vertebrals), el THS pot prevenir l'aparició de noves fractures (vegeu *Butll Inf Ter SCS*, 10, 7-12, 1998). A més, el THS millora els símptomes del climateri. No obstant, pot augmentar el risc de càncer de pit, càncer d'endometri i trombosi venosa. En aquest número es revisen les noves dades sobre els beneficis i els riscos associats.

THS en osteoporosi i menopausa

En estudis observacionals, s'ha observat que el THS redueix la taxa de fractures de coll del fèmur associades a l'**osteoporosi postmenopàusica**. Si el THS s'inicia poc després de la menopausa i es manté uns 5-10 anys, s'obté una reducció d'un 50-60% del risc de fractures de cossos vertebrals i de coll del fèmur. Quan s'interromp el tractament, es reprèn el procés de pèrdua de massa òssia i es pot perdre l'efecte (*Lancet*, 354, 152-155, 1999). Una metaanàlisi recent ha mostrat que el THS redueix el risc de fractures no vertebrals en un 27%, i que aquest efecte és superior en el grup de dones de menys de 60 anys (*JAMA*, 285, 2891-2897, 2001). No obstant, se'n discuteix la validesa metodològica, atesa la baixa qualitat dels estudis inclosos i que la majoria d'ells van ser dissenyats per avaluar variables diferents a la incidència de fractures no vertebrals

(*JAMA*, 285, 2909-2914, 2001). Els pegats d'estrògens (50 µg d'estradiol, que es poden associar a medroxiprogesterona) s'han mostrat igualment eficaços per mantenir la densitat òssia, però les proves directes sobre la seva efectivitat en la prevenció de fractures són molt limitades.

Els símptomes típics de la **menopausa** són els trastorns del cicle menstrual, canvis vasomotors (sufocacions, sudoració nocturna) i complicacions urogenitals (sequedat i irritació vaginal per atrofia, dispareúnia i alteracions de la micció). També es pot acompanyar de símptomes atípics com irritabilitat, artràlgies, trastorns del son i depressió. La seva expressió clínica és molt variable i limitada en el temps. Les sufocacions i l'atrofia vaginal acostumen a millorar amb el tractament hormonal substitutiu amb estrògens per via oral (*Lancet*, 353, 571-580, 1999).

THS i malaltia d'Alzheimer

Tot i que estudis experimentals permeten plantejar una explicació neurobiològica i que alguns estudis observacionals han suggerit que el THS podria retardar l'aparició de símptomes de la **malaltia d'Alzheimer**, aquest suposat efecte preventiu no s'ha confirmat ni tampoc que en millori els símptomes en pacients amb la malaltia lleugera o moderada (*Br J Clin Pharmacol*, 52, 647-653, 2001, *JAMA*, 283, 1007-1015, 2000, *JAMA*, 285, 1489-1499, 2001). El THS no està autoritzat en pacients amb malaltia d'Alzheimer.

THS i malaltia cardiovascular

En alguns estudis epidemiològics s'havia observat que el THS podia ser eficaç en la **prevenció secundària de la malaltia coronària** en dones postmenopàusiques. No obstant, els resultats d'assaigs clínics recents no ho confirmen. L'assaig HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), en 2.763 dones postmenopàusiques amb malaltia coronària, va mostrar que les tractades amb THS tenien més esdeveniments cardiovasculars durant el primer any, però després aquest risc disminuïa de manera que als 4-5 anys no hi havia diferències en la incidència acumulada respecte a les que rebien placebo (*JAMA*, 280, 605-613, 1998). Estan en curs dos estudis en **prevenció primària** sobre els efectes cardiovasculars a llarg termini del THS, el WISDOM (*Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause*) i el WHI (*Women's Health Initiative*) (*Scrip*, 2587, 26, 2000). L'assaig WHI és un projecte a llarg termini en més de 161.000 dones sanes d'entre 50 i 79 anys, en el qual es mesuren els efectes del THS en la prevenció de la malaltia coronària, el càncer i l'osteoporosi; es calcula que acabarà l'any 2005. Una anàlisi de les dades dels dos primers anys d'aquest estudi ha mostrat que les dones que reben THS presenten un petit increment no significatiu dels esdeveniments cardiovasculars (infart de miocardi, ictus i tromboembolisme) respecte de les tractades amb placebo (*Scrip*, 2530, 22, 2000). Atès que el nombre real de dones que experimenten un d'aquests esdeveniments és baix (<1%), i que la tendència podria disminuir amb el temps, o fins i tot, invertir-se, de moment no s'ha interromput. Cal tenir en compte, a més, que aquest hipotètic benefici seria inapreciable en països com el nostre, on el risc cardiovascular entre les dones és molt baix (*Am J Public Health*, 90, 1397-1402, 2000). Per tant, i amb les dades disponibles, no es pot recomanar el THS en dones postmenopàusiques amb malaltia coronària prèvia. Malgrat els efectes favorables observats sobre el perfil lipídic, no s'ha demostrat que el THS redueixi el risc cardiovascular en prevenció primària (*NEJM*, 345, 34-40, 2001).

Els resultats dels assaigs clínics en **prevenció secundària de l'íctus isquèmic** no mostren que el THS redueixi la recurrència o la mortalitat. De fet, en l'assaig WEST, comparatiu amb placebo, es va observar un augment del risc d'AVC mortal en les tractades amb THS (*NEJM*, 345, 1243-1249, 2001).

Un estudi de seguiment de més de 2.000 dones postmenopàusiques suggereix que l'ús de THS durant un any o més disminueix la incidència de **malaltia arterial perifèrica**, però cal confirmar-ne els resultats amb els assaigs clínics en curs (*Arch Intern Med*, 160, 2498-2502, 2000).

S'ha descrit un augment discret del risc de **trombosi venosa** associat a l'ús de THS, tant amb estrògens sols com amb els combinats amb progestàgens, i sobretot durant el primer any de tractament. Els resultats de l'assaig clínic HERS en dones postmenopàusiques amb malaltia coronària sense antecedents de malaltia tromboembòlica venosa han mostrat que el THS amb estrògens conjugats i progestàgens augmenta el risc d'esdeveniments tromboembòlics venosos (*Ann Intern Med*, 132, 689-696, 2000).

THS i risc de càncer

El THS prolongat, bé amb estrògens sols o bé combinats amb progestàgens, s'ha associat a un increment moderat del risc de **càncer de pit**, que és proporcional a la durada d'ús, i que disminueix després de la interrupció i desapareix al cap de 5 anys (*Lancet*, 350, 1047-1059, 1997). Alguns estudis suggerien que l'addició de progestàgens disminuïa el risc de càncer de pit, mentre que d'altres l'incrementaven. Un estudi recent de cohorts en 46.355 dones postmenopàusiques indica que l'ús de combinacions d'estrogen amb progestagen després de la menopausa augmenta el risc de càncer de pit en un 8% anual en comparació d'un 1% amb estrògens sols (*JAMA*, 283, 485-491, 2000).

El THS s'associa a un increment del risc de **càncer d'endometri**; aquest increment de risc no és tan alt si s'afegeix un progestagen (*Lancet*, 354, 152-155, 1999; *J Clin Epidemiol*, 53, 385-391, 2000). Els preparats més ben avaluats són els que associen 0,625 mg d'estrògens conjugats (o 1-2 mg d'estradiol) amb medroxiprogesterona (5-10 mg de manera cíclica durant 10-14 dies, o bé 2,5 mg al dia de manera continuada). Una revisió ha mostrat que l'ús recent de THS s'associa a una reducció del risc de **càncer de còlon** (*Obstet Gynecol*, 93, 880-888, 1999). En una metaanàlisi de 15 estudis de casos i controls, l'ús de THS no s'ha relacionat amb risc de **càncer d'ovari** (*J Clin Epidemiol*, 53, 367-375, 2000), tot i que un estudi de cohorts posterior suggereix que l'ús prolongat d'estrògens es podria associar a un petit augment del risc de mortalitat per càncer d'ovari (*JAMA*, 285, 1460-1465, 2001).

Conclusió

El tractament hormonal substitutiu (THS) redueix el risc de fractures en dones postmenopàusiques amb factors de risc d'osteoporosi i millora els símptomes de la menopausa. No s'ha confirmat el possible efecte beneficiós en la prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica ni en la malaltia d'Alzheimer. Abans de recomanar el THS, cal considerar-ne les possibles contraindicacions i assegurar un seguiment de les pacients per tal de detectar a temps els seus possibles efectes

indesitjats (sobretot risc de càncer de pit i d'endometri, relacionats amb la durada). El THS pot estar indicat per al tractament a curt termini dels símptomes de la menopausa, perquè els beneficis poden superar els riscos. Per decidir el tractament a llarg termini i en països com el nostre, on el risc cardiovascular de les dones és baix, i la mortalitat per càncer de pit predomina per sobre de la de la cardiopatia isquèmica, el THS hi podria tenir una relació benefici/risc desfavorable. En dones histerectomitzades, és preferible evitar l'addició de progestàgens als estrògens.

Tolterodina

La tolterodina (Detrusitol[®], Urotrol[®]) és un nou fàrmac anticolinèrgic comercialitzat per al tractament de la incontinència urinària d'urgència o per inestabilitat del detrusor. S'ha suggerit que produiria menys sequedat de boca que l'oxibutinina (Ditropan[®], Dresplan[®]). En aquest número es revisen les dades sobre la seva eficàcia i seguretat.

Característiques farmacològiques

La tolterodina, com l'oxibutinina, antagonitza els receptors colinèrgics i inhibeix la contractilitat de la bufeta. S'absorbeix bé després de la seva administració per via oral. És metabolitzada pel citocrom CYP2D6, el qual presenta polimorfisme genètic, de manera que un 6-8% de la població de raça blanca té una capacitat limitada de metabolització. En aquests individus l'acció farmacològica és deguda a la tolterodina (que té una semivida d'eliminació de 2-3 h); en els altres pacients, l'acció és exercida sobretot pel seu metabòlit, que té una semivida d'eliminació de 3-4 h (*Drug Ther Bull*, 39, 59-64, 2001).

Eficàcia

Assaigs clínics de 12 setmanes de durada en prop de 800 pacients amb incontinència d'urgència indiquen que la tolterodina (a dosis de 2 mg cada 12 h) redueix el nombre de miccions (en prop d'un 20%) i d'episodis d'incontinència al dia de manera superior al placebo i similar a l'oxibutinina (5 mg cada 8 h) (*Br J Urol*, 81, 801-810, 1998; *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 10, 283-289, 1999; *Neurol Urodynam*, 16, 478-479, 1997). No obstant, l'eficàcia clínica és modesta, perquè a les 12 setmanes redueix

aproximadament una micció i mig episodi d'incontinència al dia en comparació de placebo. Els resultats d'un assaig clínic recent indiquen que la tolterodina (2 mg cada 12 h) és menys eficaç que 10 mg al dia d'oxibutinina d'alliberació sostinguda per reduir el nombre d'episodis d'incontinència (*Mayo Clin Proc*, 76, 358-363, 2001). D'altra banda, els resultats d'un altre assaig clínic amb dues formulacions diferents de tolterodina suggereixen que la forma d'alliberació sostinguda (4 mg al dia) és més eficaç que la formulació convencional (*Urology*, 57, 414-421, 2001). No obstant, aquesta presentació no està autoritzada al nostre país.

Efectes adversos i interaccions

Pot produir efectes anticolinèrgics com sequedat de boca i ocular, dispèpsia, cefalea i restrenyiment. Una anàlisi conjunta de tots els assaigs clínics (amb més de 1.000 pacients) va suggerir que els pacients tractats amb tolterodina presentarien una menor incidència de sequedat de boca (40%) que els tractats amb oxibutinina (78%), i menys necessitat de reduir les dosis o d'interrompre el tractament pels efectes adversos (*Urology*, 50, 90-96, 1997). No obstant, un estudi recent va mostrar que la incidència de sequedat de boca i de retirada per efectes adversos va ser similar (*Mayo Clin Proc*, 76, 358-363, 2001). No s'han descrit els trastorns cognitius ni efectes cardíacs d'altres fàrmacs anticolinèrgics, però els estudis realitzats han exclòs els pacients amb antecedents d'efectes adversos greus amb oxibutinina. No se'n recomana l'ús en pacients amb glaucoma d'angle tancat o amb miastènia *gravis*, perquè aquests quadres poden ser agreujats. En estudis en animals s'ha mostrat teratògena; el seu ús durant la gestació està contraindicat.

Atès que la tolterodina és metabolitzada pels enzims del citocrom P450, cal evitar-ne l'administració concomitant amb inhibidors d'aquests enzims com macròlids (eritromicina, claritromicina) o antifúngics imidazòlics (ketoconazol, itraconazol, miconazol); es desconeix la rellevància clínica de les interaccions que es puguin produir (*Br J Clin Pharmacol*, 48, 564-572, 1999). La fluoxetina també pot inhibir la metabolització de tolterodina (*Br J Clin Pharmacol*, 48, 553-563, 1999). S'han descrit dos casos en què l'addició de tolterodina a pacients tractats crònicament amb un anti-coagulant oral va incrementar l'efecte prohemorràgic d'aquest darrer fàrmac (*Ann Pharmacother*, 33, 1173-1176, 1999); no es recomana en pacients que prenen anticoagulants orals. La tolterodina pot disminuir l'efecte procinètic de la metoclopramida i la cisaprida.

Dosificació

La dosi recomanada és de 2 mg cada 12 h. Els efectes adversos anticolinèrgics, com sequedat de boca, visió borrosa o restrenyiment, poden limitar-ne l'ús; es recomana administrar-ne la dosi mínima eficaç, sobretot a la gent gran. En pacients amb insuficiència hepàtica la seva metabolització pot estar reduïda, i cal reduir-hi la dosi a 1 mg cada 12 h.

Data de redacció: **desembre de 2000**

Data de revisió: **març de 2002**

En el proper número: **Herpes zòster i neuràlgia postherpètica. Fentanil transdèrmic.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madrudejos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN En tràmit

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, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)

Conclusió

La tolterodina és un nou anticolinèrgic, proposat per al tractament de la incontinència d'urgència. Té una eficàcia modesta, similar a la de l'oxibutinina. És sotmesa a metabolització hepàtica determinada genèticament, a un metabòlit en part actiu (en la nostra població hi ha un 6% de metabolitzadors lents), i pot participar en interaccions farmacològiques rellevants. S'ha descrit que produiria menys sequedat de boca que l'oxibutinina, però la seva metabolització polimòrfica, el risc d'interaccions i el cost elevat (sis vegades més que l'oxibutinina) no permeten considerarla de primera elecció.

Per a més informació, podeu consultar el Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments a:
<http://www.gencat.es/ics/professionals/medicaments/tolterodina.htm>

Per a l'estudi econòmic, vegeu el Butlletí d'Informació Terapèutica del SCS, 12, 53-56, 2000.