

## 1. Heparinas de bajo peso molecular y sangrado grave Recomendación de ajuste de dosis en insuficiencia renal

Las heparinas de bajo peso molecular son fragmentos de la heparina convencional. Para obtener los fragmentos se utilizan diversas técnicas, aunque los procedimientos más frecuentes son los de depolimerización química o enzimática. Las fracciones suelen contener entre 4 a 25 fragmentos moleculares. El término de heparinas de bajo peso molecular se aplica a todas las fracciones o fragmentos con un peso molecular menor de 8.000 daltons, la mayoría tienen pesos moleculares entre 4.000 y 9.000 daltons. Se desconoce el motivo por el que fracciones de heparina con pesos similares, pero diferentes procedimientos de producción, tienen actividades similares.

### Heparinas de bajo peso molecular y riesgo de sangrado, revisión de la literatura

La razón actividad antifactor Xa/actividad antitrombina es mayor en las heparinas de bajo peso molecular que en la heparina no fraccionada, por lo que se esperaba un menor riesgo de sangrado a igualdad de actividad antitrombótica. Algunos ensayos clínicos sugieren que esto es así<sup>1,2</sup>. Sin embargo, un metaanálisis publicado en 1994, que incluye 16 ensayos clínicos randomizados en los que se compara tratamiento con heparinas de bajo peso molecular y heparina no fraccionada, en pacientes con trombosis venosa profunda confirmada mediante examen médico, no consiguió demostrar diferencias en la frecuencia de sangrados mayores. Este metaanálisis incluye 2.045 pacientes y las heparinas de bajo peso molecular evaluadas son dalteparina, minoctoparina, parnaparina, sandoparina, nadroparina, tinzaparina y enoxaparina. El IC<sub>95%</sub> de la OR conjunta va de 0,36 a 1,16 o lo que es lo mismo, de 2,8 veces menos a 1,16 veces más hemorragias mayores en los tratados con heparinas de bajo peso molecular que en los tratados con heparina no fraccionada<sup>3</sup>.

En la revisión (no es un metaanálisis) publicada en 1998 sobre complicaciones hemorrágicas de los tratamientos

anticoagulantes, se incluyen 10 ensayos clínicos en los que se compara alguna heparina de bajo peso molecular frente a heparina no fraccionada o frente a otra heparina de bajo peso molecular, en el tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa. Para las heparinas de bajo peso molecular la frecuencia de sangrados mayores oscila entre 0 y 3% en estudios con un número de pacientes tratados que varía entre 67 y 510, la frecuencia de sangrados mortales oscila entre 0 y 0,8%. Para la heparina no fraccionada, en estos estudios el rango de frecuencia de sangrados mayores es de 0 a 7% y la de sangrados mortales entre 0 y 2%. En esta misma revisión, en el apartado de síndromes coronarios isquémicos, se comenta el ensayo clínico ESSENCE, en el que se ha comparado una heparina de bajo peso molecular frente a heparina no fraccionada, en 3.171 pacientes con infarto sin onda Q, tratados entre 45 h a 8 días con enoxaparina 1 mg/Kg/12 h por vía SC o con heparina no fraccionada por vía IV ajustada según tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa), la frecuencia de sangrados mayores, a 30 días, fue de 7% en el grupo de enoxaparina y 6,5% en el de heparina no fraccionada. Respecto al otro gran ensayo clínico en este tipo de indicación, el FRIC, que incluyó en la primera fase del estudio 1.482 pacientes con enfermedad coronaria inestable que recibieron dalteparina 120 UI/kg/12 h o heparina no fraccionada continua por vía IV durante 6 días, el grupo de dalteparina presentó una frecuencia de sangrados mayores en esta fase del estudio de 1,1% frente al 1% del grupo de heparina no fraccionada. En esta revisión se comenta también los factores de riesgo del paciente en el sangrado inducido por heparinas, la edad mayor de 70 años, la insuficiencia renal, la cirugía o traumatismos recientes y el uso concomitante de aspirina, son los factores analizados, aunque en el caso de la insuficiencia renal no se aporta ninguna prueba ni referencia bibliográfica<sup>4</sup>.

El siguiente metaanálisis está publicado en 1999 y de nuevo incluye ensayos clínicos

## Índice

1. Heparinas de bajo peso molecular y sangrado grave. Recomendación de ajuste de dosis en insuficiencia renal.
2. Rofecoxib, celecoxib e hipertensión arterial: algunas consideraciones de tipo preventivo.
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
  - 3.1. Suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas con ácido acetilsalicílico/salicilatos de administración sistémica y uso exclusivamente infantil, que no requieren prescripción médica.
  - 3.2. Contraindicación del uso concomitante de Repaglinida y Gemfibrozilo.
  - 3.3. Telitromicina (Ketek®): Empeoramiento de Miastenia Gravis.
  - 3.4. Suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen Astemizol.
  - 3.5. Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Exolise®: extracto etanólico de *Camelia Sinensis* (té verde).

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid  
Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios  
P<sup>o</sup>/ Recoletos 14, 2.ª Planta 28001 Madrid  
Tfno. 91 426 92 31/17 • Fax 91 426 92 18  
Correo Electrónico cfv.cm@salud.madrid.org

Este boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad y otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

randomizados que comparan heparinas de bajo peso molecular con heparinas no fraccionadas en el tratamiento de trombosis venosa profunda. La diferencia con respecto a la revisión anterior es que no incluye ninguno de los 9 ensayos clínicos realizados antes del año 91 e incluye 7 ensayos clínicos posteriores al año 1994. En total analizan 11 ensayos clínicos y la OR conjunta varía dependiendo del método estadístico utilizado para su análisis, aunque cuando transforman el resultado en reducción absoluta del riesgo no demuestran diferencias estadísticamente significativas. De nuevo el IC<sub>95%</sub> de la OR oscila entre 2,5 veces menos a 1,27 veces más hemorragias mayores con heparinas de bajo peso molecular que con heparina no fraccionada en el análisis más conservador<sup>5</sup>.

Por lo tanto podemos concluir de los datos de la literatura que el riesgo de sangrado de heparinas de bajo peso molecular se ha estudiado fundamentalmente en pautas terapéuticas y que, incluso con técnicas de metaanálisis, podemos no tener suficiente poder para detectar diferencias que serían clínicamente relevantes, por ejemplo de 2 veces menos sangrados mayores con heparinas de bajo peso molecular que con heparina no fraccionada. Esta información no existe para pautas profilácticas ni se ha analizado en subgrupos de pacientes, ancianos o pacientes con insuficiencia renal, con un potencial mayor riesgo de sangrado.

### Heparinas de bajo peso molecular y función renal

Los estudios de farmacocinética de heparinas de bajo peso molecular se realizan midiendo las concentraciones plasmáticas de actividad de antifactor Xa. En un estudio realizado en 8 pacientes, con insuficiencia renal en estadio terminal, en hemodiálisis, en el que se evaluó la cinética de enoxaparina administrada en una única dosis de 1 mg/kg por vía sc y se midió la actividad plasmática de antifactor Xa durante 24 horas, detectaron un incremento de 2 veces la vida media de eliminación respecto a la información recogida en los estudios realizados en voluntarios sanos. Las estimaciones de las concentraciones en equilibrio estacionario se realizaron simulando el modelo y concluyen que, aunque la proporción de acumulación estimada por intervalo de 12 horas es de 1,6, en equilibrio estacionario las concentraciones estarían dentro del rango terapéutico y que no sería necesario un ajuste de dosis<sup>6</sup>. La interpretación de estos resultados debe hacerse con suma cautela, en primer lugar porque el número de sujetos es muy pequeño, incluso para un estudio de cinética, en segundo lugar porque la comparación de los datos cinéticos se está realizando frente a controles históricos y no frente a un grupo control del mismo estudio y en tercer lugar porque la información cinética en equilibrio estacionario se obtiene mediante un modelo teórico. También se ha publicado un estudio que compara la cinética de enoxaparina en 12 pacientes con aclaramiento de creatinina < 25ml/min con la cinética en 12 pacientes con aclaramiento de creatinina > 88 ml/min después de una única administración de 0,5 mg/kg y encuentra una disminución del aclaramiento renal de 2 veces en los pacientes con insuficiencia renal<sup>7</sup>. Por último,

un estudio de cinética de enoxaparina subcutánea, 40 mg al día durante 4 días, administrada a 12 voluntarios sanos y a 36 pacientes con insuficiencia renal leve a grave demuestra que la vida media de eliminación se incrementa en relación con el grado de deterioro renal y que la relación es más evidente después de dosis repetidas, el aclaramiento de Anti-Xa el día 4 es 39% veces menor en pacientes con deterioro renal severo que en voluntarios sanos<sup>8</sup>. En un hospital norteamericano detectaron un importante incremento del uso de concentrados de hematíes, que asociaron al uso de heparinas de bajo peso molecular. Realizaron una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de enoxaparina en un periodo de 7 meses, consideraron pacientes con insuficiencia renal aquellos en los que la creatinina sérica era igual o superior a 2,0 mg/dL. De las 103 historias revisadas encontraron en primer lugar una gran diferencia en las indicaciones para el uso de enoxaparina entre los pacientes con y sin insuficiencia renal, también encontraron diferencias en la frecuencia de sangrado mayor, 2% en pacientes con creatinina inferior a 2 mg/dL frente al 30% en los pacientes con creatinina elevada y diferencias en el uso de productos sanguíneos. No encontraron diferencias en la frecuencia de sangrados menores. Desgraciadamente el diseño del estudio, aunque permite concluir que existe un incremento del riesgo de sangrado mayor en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con enoxaparina, respecto a los pacientes sin insuficiencia renal, no permite conocer si este incremento de riesgo está causado por la enoxaparina, ya que la insuficiencia renal por sí misma incrementa el riesgo de sangrado y los grupos no eran comparables en cuanto a las causas por las que recibieron enoxaparina ni en cuanto a comorbilidad<sup>9</sup>.

En un estudio descriptivo, cuyo objetivo era evaluar el perfil de utilización y la incidencia de reacciones adversas, siguieron prospectivamente a 334 pacientes que recibieron al menos una prescripción de una heparina de bajo peso molecular, en dos hospitales docentes franceses. Encontraron diferentes perfiles de utilización dependiendo de los departamentos y un incremento del riesgo de sangrado en pacientes con deterioro de la función renal<sup>10</sup>.

La preocupación sobre qué hacer en los pacientes con función renal alterada en tratamiento con heparinas de bajo peso molecular se recoge en la literatura. Hay autores que preconizan la monitorización, especialmente en tratamientos prolongados a dosis terapéuticas<sup>11</sup> y autores que propugnan reducir las dosis estándares e incluso dan cifras orientativas<sup>12</sup>.

### Sangrados graves asociados a heparinas de bajo peso molecular comunicados al Sistema Español de Farmacovigilancia

Hemos revisado en la base de Farmacovigilancia española de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) a fecha 21/02/2003, las notificaciones que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: a.- Notificaciones espontáneas (procedentes de profesionales sanitarios, independientemente de que hayan notificado directamente a los Centros de Farmacovigilancia, a los Titulares de comercialización del medicamento o se hayan publicado), b.-Notificaciones graves (muerte, riesgo vital, causa de ingreso o de su prolongación, incapacidad o medicamento relevante), c.- Fármaco sospechoso una heparina de bajo peso molecular, d.- Sangrado (hematoma, hemorragias: sin especificar, retroperitoneal, intracraneal, cerebral, tracto respiratorio, muscular, hemoperitoneo y hematuria). Se han excluido del análisis las notificaciones en las que constara: a.- Trombopenia, hemorragia digestiva (melena, hematemesis, rectorragia, hemorragia digestiva), sangrado en sábana en paciente quirúrgico, b.- indicación quirúrgica o cirugía en observaciones.

En la base de datos FEDRA existen 60 notificaciones que cumplen los criterios de definición de caso. El 81,7% (49 pacientes) se han notificado asociados al uso de enoxaparina, 6 (10%) a nadroparina, 4 (6,7%) a dalteparina y 1 (1,7%) a tinzaparina. En 26 notificaciones (43%) el sangrado se produjo inicialmente en la pared abdominal, independientemente de que hubiera además sangrado retroperitoneal, en otras 12 (20%) constaba como localización del sangrado el retroperitoneo, en una notificación más constaba sangrado intraabdominal. Hay otras 6 notificaciones con sangrado en músculo (excluido músculos de pared abdominal). En 4 notificaciones el sangrado se produjo en el aparato respiratorio. En 3 notificaciones el sangrado se produjo en el sistema nervioso central y en 1 en médula.

En 17 (28%) notificaciones consta, en el periodo previo al diagnóstico del sangrado, la administración de otro anticoagulante/antiagregante plaquetario. En 11 notificaciones es ácido acetil salicílico, en 4 acenocumarol, en 4 tirofiban, en 1 clopidogrel, en 1 eptifibatida. En 4 notificaciones hay más de un fármaco anticoagulante administrado concomitantemente. En 7 (12%) notificaciones constaba el uso concomitante de un corticoide y en 3 (5%) el de un AINE distinto del ácido acetil salicílico.

En 37 (61,7%) notificaciones el paciente es de sexo femenino. En 56 notificaciones consta la edad del paciente. Media de 73,9 años (DE 12,84), mediana 77,5 (Rango 27-98). En 53 notificaciones consta la dosis de heparina de bajo peso molecular que se estaba administrando cuando apareció la hemorragia. La dosis media utilizada en el caso de dalteparina y enoxaparina es superior a las dosis máximas profilácticas, aunque en el caso de dalteparina, nadroparina y enoxaparina hay sangrados comunicados con dosis profilácticas.

Sólo en 20 notificaciones consta el peso del paciente. No se detectan diferencias estadísticamente significativas en el peso de los pacientes de ambos sexos, IC<sub>95%</sub> en mujeres (58,8-99,1) e IC<sub>95%</sub> en hombres (62,6-91,2). En 8 (13%) notificaciones no consta la indicación para la que se ha administrado la heparina de bajo peso molecular, en 1 de ellas consta en otra indicación o en observaciones que el paciente presenta una cardiopatía isquémica. En 12 (20%) consta que la heparina se administra de forma profiláctica, en 12 (20%) consta que la indicación es enfermedad tromboembólica venosa o tromboembolismo pulmonar, en 15 (25%) un cuadro agudo isquémico cardíaco.

### Cambios en las condiciones de uso de enoxaparina

En Agosto de 2002 se han aprobado modificaciones en las condiciones de uso de enoxaparina, que aparecen recogidas en la ficha técnica de Clexane® y que está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento (en fichas técnicas), al igual que las fichas técnicas del resto de especialidades que contienen una heparina de bajo peso molecular<sup>13</sup>.

Las modificaciones más relevantes corresponden al apartado de Posología y forma de administración, en el que se recoge la forma en que se ha de ajustar la dosis

según el aclaramiento de creatinina (tabla 1). Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. La información cinética en la que se apoya esta pauta de tratamiento aparece en la ficha técnica recogida de la siguiente manera: En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) tras administraciones subcutáneas repetidas de la dosis de 40 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 64 % mayor en el día 4 (IC<sub>90%</sub>, 137-199%, p<0,001) tras administraciones subcutáneas repetidas de la dosis de 40 mg una vez al día. Con las dosis de 1,5 mg/kg y con 1 mg/kg en pacientes con insuficiencia renal grave el AUC aumentó aproximadamente en un 96%<sup>13</sup>.

Hemos revisado la información contenida en las fichas técnicas del resto de heparinas de bajo peso molecular en relación con insuficiencia renal. Como puede apreciarse, todas las heparinas de bajo peso molecular

se eliminan por vía renal, pero la información disponible sobre su cinética en pacientes con insuficiencia renal es escasa o inexistente y ninguna recoge una recomendación precisa de ajuste de dosis según aclaramiento de creatinina:

**Bemiparina:** Insuficiencia renal y hepática: No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemiparina en humanos.

**Dalteparina:** La vida media se prolonga en los pacientes urémicos. La dalteparina sódica se elimina fundamentalmente por el riñón.

**Nadroparina:** Se administrará con precaución en insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesaria la reducción de la dosis dado que la eliminación de la actividad anti-Xa es más lenta en estos pacientes.

**Tinzaparina:** Debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal. Tinzaparina sufre un metabolismo menor en el hígado mediante despolimerización y se excreta a través de los riñones en forma inalterada o casi inalterada.

### Conclusiones

1. El sangrado mayor es un **riesgo conocido** del uso de heparinas de bajo peso molecular.
2. Existen factores que incrementan este riesgo y que **contraídicen** completamente su uso: Hemorragias activas, lesiones orgánicas que puedan determinar hemorragia, como la úlcera péptica activa y el ictus hemorrágico no debido a embolismo sistémico, trastornos

**Tabla 1. Recomendaciones de ajuste de dosis de enoxaparina en insuficiencia renal grave<sup>13</sup>**

Indicación	Posología estándar	Insuficiencia renal grave Clcr < 30 ml/min
Trombosis venosa profunda establecida.	1 mg/kg dos veces al día	1 mg/kg una vez al día
Angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q	1,5 mg/kg una vez al día	1 mg/kg una vez al día
Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa	40 mg una vez al día 20 mg una vez al día	20 mg una vez al día 20 mg una vez al día

*Estos ajustes posológicos recomendados no afectan a la indicación de hemodiálisis.*

hemorrágicos importantes ligados a alteraciones de la hemostasia, salvo la coagulación intravascular diseminada no relacionada con la heparina. En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.

3. Existen factores que incrementan este riesgo y que obligan a utilizar con precaución y **monitorizar clínicamente** a estos pacientes: Alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico.
4. Pacientes ancianos (especialmente los pacientes de más de 80 años): Puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica, por lo que se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.
5. Peso corporal: En mujeres de menos de 45 Kg y en hombres de menos de 57 Kg, se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con la administración subcutánea de enoxaparina.
6. Se recomienda interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados (AINEs, incluido ketorolaco, antiagregantes plaquetarios,

agentes antiplaquetarios, anticoagulantes orales y trombolíticos).

7. Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. En insuficiencia renal grave enoxaparina tiene estudios cinéticos que permiten realizar recomendaciones concretas de ajuste de dosis.
8. Las heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes entre sí, ni todas tienen las mismas indicaciones aprobadas, ni el mismo grado de conocimiento farmacológico (ensayos clínicos, estudios farmacocinéticos...) por lo que es necesario seguir las indicaciones recogidas en cada una de las fichas técnicas y evitar utilizarlas en condiciones de uso no evaluadas.
9. Los datos procedentes de notificación espontánea indican que, excluidos los sangrados asociados a cirugía y la hemorragia digestiva, el lugar más frecuente de producción de sangrado grave es el abdomen (pared abdominal y retroperitoneo), seguido de hematomas en otros músculos. Es por lo tanto recomendable buscar activamente en estas localizaciones cuando un paciente en tratamiento con una heparina de bajo peso molecular presente signos clínicos y analíticos de sangrado sin otros signos que ayuden a localizar el origen del mismo. ■

#### Bibliografía

1. Levine MN, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: a randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; 114:

545-51.

2. Hull RD, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-82. Correction. *ibid.* 327: 140.
3. Leizorovicz A et al. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparins in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304.
4. Levine MN, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1998; 114 (suppl): 511S-523S.
5. Gould MK, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130: 800-809.
6. Brophy DF. The pharmacokinetics of subcutaneous enoxaparina in end-stage renal disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21(2):169-74.
7. Cadroy Y et al. Delayed elimination of enoxaparina in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991;63:385-90.
8. Sanderink GJ et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic doses of enoxaparina once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thrombosis Research* 2002; 105(3): 225-31.
9. Gerlach AT et al. Enoxaparina and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 771-5.
10. Cestac P et al. Utilisation and safety of low molecular weight heparins: Prospective observational study in medical inpatients. *Drug Safety* 2003; 26(3): 197-207.
11. Busby LT et al. Excessive anticoagulation in patients with mild renal insufficiency receiving long-term therapeutic enoxaparina. *Am J Hematol* 2001; 67(1): 54-6.
12. Collet JP et al. Enoxaparina in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 2001; 80(1):81-2.
13. Ficha técnica Clexane®. En [www.agemed.es](http://www.agemed.es). Consulta realizada en Mayo de 2003

Heparinas de Bajo Peso Molecular comercializadas en España: Bemiparina (Hibor®), Dalteparina (Boxol® y Fragmin®), Enoxaparina (Clexane® y Decipar®), Nadroparina (Fraxiparina®), Tinzaparina (Innohep®).

## ■ 2. Rofecoxib, celecoxib e hipertensión arterial: algunas consideraciones de tipo preventivo. Informe elaborado por el Centro Andaluz de Farmacovigilancia y revisado por la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento

El empleo de rofecoxib (RO) y celecoxib (CE) se ha preconizado como relativamente más justificado en los pacientes que tienen factores de riesgo de lesiones gastrointestinales relevantes asociadas al tratamiento con AINE clásicos (inhibidores no específicos de la COX-2) como historia

previa ulcerosa o de complicación ulcerosa (hemorragia o perforación), edad superior a 60 años o utilización concomitante de anticoagulantes orales, entre otros<sup>1</sup>. Por ello, parece oportuno advertir que algunos de estos pacientes, como los ancianos o los que toman anticoagulantes orales, pueden

tener patologías que según la ficha técnica de RO y CE contraindican su uso (insuficiencia cardíaca congestiva grave, por la posible retención de líquidos y edemas) o aconsejan manejarlos con precaución: hipertensión arterial (porque puede agravarse), o pacientes que toman

anticoagulantes orales (Sintrom®, Aldocumar®) porque pueden prolongar el índice de tiempo de protrombina (INR)<sup>2-4</sup>.

Entre los efectos adversos cardiovasculares descritos para RO y CE se encuentran: palpitaciones, edemas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda o infarto de miocardio<sup>2-4</sup>, destacando por su prevalencia e interés clínico la hipertensión arterial. Se trata de una reacción adversa (RAM) de tipo A (derivada de su acción farmacológica), común a todo el grupo terapéutico de los AINE, que se deriva de la inhibición de la ciclo-oxigenasa y consiguiente puesta en marcha de diversos mecanismos de acción tendentes a incrementar la tensión arterial<sup>5,6</sup>. Dado que una de las utilidades del sistema de notificación espontánea de reacciones adversas, es proporcionar información sobre las características de presentación de los efectos adversos de los medicamentos en las condiciones de uso de la práctica clínica habitual, se ha considerado de interés efectuar un análisis de los casos de hipertensión arterial (HTA) o empeoramiento de hipertensión arterial (EHTA) asociados a RO y CE, notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) desde su comercialización hasta la actualidad (13-5-2003), con objeto de informar a los profesionales sanitarios sobre diversos aspectos prácticos que puedan propiciar un uso más seguro de estos medicamentos.

### Principales resultados del análisis de casos notificados al SEFV

En primer lugar, llama la atención la mayor proporción en la frecuencia de notificaciones de HTA/EHTA asociadas a RO 92/746 (12%) respecto a las asociadas a CE 27/462 (6%) cuando se toma como denominador el conjunto de RAM de cualquier naturaleza registradas en el SEFV para cada uno de estos fármacos OR=2,3 (1,5-3,5). Aunque estos datos son consistentes con los resultados encontrados en otros estudios<sup>7,8</sup>, deben interpretarse con cautela pues la notificación espontánea no es un método válido para cuantificar riesgos, ya que influyen diferentes factores en la notificación de sospechas de RAM.

En el cuadro 1 se resumen las principales características clínicas de los 119 casos de HTA/EHTA asociados a RO y CE notificados al SEFV. El 74% de los casos notificados ocurrieron en mujeres, lo que probablemente esté relacionado con su mayor prevalencia de osteoartritis y consiguiente consumo de AINE.

La HTA *yatrogénica* (como la esencial) puede ser asintomática y por tanto pasar desapercibida. El hecho de que en la mitad de los casos no constara en la notificación ninguna sintomatología acompañante y que en la mayoría de ellos la hipertensión se identificara en las primeras dos semanas de

tratamiento, justificaría recomendar la monitorización de la tensión arterial sobre todo al inicio del tratamiento<sup>6</sup>. Con esta actitud médicos, enfermeros y farmacéuticos comunitarios podrán identificar precozmente la hipertensión, lo que tiene carácter preventivo, pues al tratarse de una RAM reversible mediante disminución de dosis, interrupción de su administración o mediante la instauración o ajuste del tratamiento antihipertensivo, pueden evitarse potenciales complicaciones. Nótese que una proporción significativa de pacientes requirieron demanda asistencial (Cuadro 1). Por otra parte, ante la presencia de ciertos síntomas como edemas, mareo, cefaleas, arritmias o dolor torácico, entre otras medidas debe descartarse el diagnóstico de HTA, pues son los síntomas que más a menudo se asocian a la HTA/EHTA en los casos notificados.

La distribución de los 60 fármacos con efecto hipotensor referidos como tratamiento concomitante se muestra a título descriptivo ya que puede reflejar la prevalencia o patrón de uso de estos fármacos en esta población de pacientes.

El hecho de que al menos en un 5% de los casos constara una reexposición positiva (es decir, la RAM vuelve a aparecer cuando se reinstaura el tratamiento), sugiere que aunque se trate de una RAM muy bien descrita en la bibliografía para el grupo AINE,

### Cuadro 1. Casos de HTA/EHTA notificados al SEFV

#### Periodo de latencia

- En el 39% de los pacientes la HTA/EHTA se presentó en las primeras 72h de iniciar el tratamiento y en el 60% durante los primeros 15 días de tratamiento.

#### Presentación clínica

- En el 53% de los casos no constaba en la notificación ningún otro efecto adverso.
- En el 47% restante, las RAM que más a menudo acompañaron a la hipertensión fueron: edemas (38%), mareo/vértigo (25%), cefalea (18%); arritmias (14%) y dolor torácico/precordial (7%).

#### Gravedad

- Demanda asistencial: ingreso (6%); urgencias hospital (6%); asistencia extrahospitalaria (38%).

#### Medicación hipotensora concomitante

- IECA (32%), diuréticos (25%), calcioantagonistas (20%), ARA II (12%),  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos (6%),  $\alpha$ -bloqueantes adrenérgicos (3%),  $\alpha$  y  $\beta$  bloqueantes adrenérgicos (2%).

#### Otras observaciones de interés:

- En el 5% de los casos constaba una reexposición positiva.

todavía puede pasar inadvertida o ser desconocida para algunos profesionales sanitarios o pacientes.

Otro aspecto que puede tener implicaciones preventivas es conocer los factores de riesgo que predisponen a sufrir HTA en pacientes que toman AINE: edad  $\geq$  65 años, antecedentes de HTA u otra enfermedad cardiovascular, nefropatía, hepatopatía y artritis reumatoide<sup>9</sup>. La actitud en este caso pasaría por evitar su uso cuando sea posible o bien manejarlos con especial precaución.

Tal como se muestra en el Cuadro 2, y al igual que ocurre para otros AINE, el análisis de las notificaciones registradas por el SEFV para RO y CE también identifica la edad avanzada y los antecedentes de hipertensión arterial como los factores de riesgo más habituales en los casos de HTA. Además, en el 29% del total de casos asociados a RO, la HTA/EHTA sobrevino en las primeras 72h de iniciar RO con dosis de 25mg/día, lo que sugiere que podrían haber iniciado el tratamiento al doble de la dosis de inicio (12,5mg/día) que es la recomendada en ficha técnica<sup>2</sup>. Este hallazgo se ha revelado como el principal factor explicativo de la mayor proporción del conjunto de notificaciones de HTA/EHTA asociadas a RO respecto a CE, hasta el punto de que cuando se ajusta por este factor, prácticamente se pierde la significación estadística: OR=1,6 (1,0-2,5).

Existe plausibilidad biológica al tratarse de una RAM con una clara relación dosis respuesta objetivada en ensayos clínicos. Así, la proporción de HTA asociada a rofecoxib se incrementa cuando se utilizan dosis superiores: 2,8% (12,5 mg/día); 4,0% (25

mg/día) y 8,2% (50 mg/día)<sup>9</sup>. Por otra parte, en un estudio recientemente publicado, de carácter abierto y 24 semanas de seguimiento, realizado en 2896 pacientes con osteoartritis en régimen ambulatorio, se observó una frecuencia de 2,7% de HTA (exacerbación), a pesar de que una proporción importante de ellos tenían factores de riesgo de sufrir este tipo de RAM: 22% ( $\geq$  75 años) y 31,5% eran hipertensos. Es posible que ello fuera debido a que tomaron como dosis de inicio 12,5 mg/día durante el primer mes de tratamiento<sup>10</sup>.

#### Mensajes clave

1. La HTA/EHTA asociada a AINE es un efecto adverso de especial interés epidemiológico por la elevada prevalencia de HTA y consumo de AINE en la población general y clínico (EHTA, potenciales complicaciones).
2. Al tratarse de un efecto de clase dosis-dependiente (similar para los inhibidores selectivos y no selectivos de la COX-2), las recomendaciones que se exponen son comunes a todos ellos.
3. Una mayor adherencia a las recomendaciones posológicas (dosis inicio y dosis mantenimiento) y a las interacciones farmacológicas (no asociar con diuréticos, beta-bloqueantes adrenérgicos o inhibidores de la ECA-enzima convertidora de angiotensina) de la ficha técnica podrían disminuir la incidencia de HTA/EHTA
4. Es recomendable monitorizar la tensión arterial durante las primeras semanas de tratamiento en el paciente asintomático y ante la aparición de síntomas o signos sugestivos de HTA/EHTA si aparecen edemas, mareos, cefalea, arritmias, o dolor torácico con objeto de identificar lo

antes posible la HTA y evitar sus potenciales complicaciones.

5. Los pacientes ancianos son más proclives a sufrir esta RAM durante el tratamiento con AINE.
6. En los pacientes hipertensos que se descompensan, debe descartarse que se trate de una HTA inducida por medicamentos. ■

#### Bibliografía

1. Lanás A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroideos: posición de los inhibidores de la COX-2. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24:22-36.
2. Ficha Técnica de VIOXX.
3. Ficha Técnica de CELEBREX.
4. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento (23 agosto y 3 septiembre 2001). Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib.
5. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf* 1997; 17:277-89.
6. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003;253:643-652.
7. Zhao SZ et al. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre Safety Database. *Clinical Therapeutics* 2001; 23 n° 9: 1478-1491.
8. Whelton A, Fort JG, Puma JA et al, SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85-95.
9. Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002; 89: 18D-25D.
10. Bannwarth B et al. Adverse events associated with rofecoxib therapy. Results of a large study in community-derived osteoarthritic patients. *Drug Saf* 2003; 26:49-54.

Especialidades farmacéuticas autorizadas que contienen rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>, Recox<sup>®</sup>, Ceox<sup>®</sup>, Movtor<sup>®</sup>).

Especialidades farmacéuticas autorizadas que contienen celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>, Artilog<sup>®</sup>).

### Cuadro 2. Principales factores de riesgo encontrados en los casos de HTA/EHTA asociados a RO y CE notificados al SEFV

#### Edad avanzada

- El 64% de los pacientes tenían  $\geq$  65 años (80% edad  $\geq$  60 años).

#### Antecedentes de hipertensión arterial

- Al menos en el 39% constaban los antecedentes de hipertensión.

#### Dosis de inicio superiores a las recomendadas en ficha técnica

- En el 29% del total de casos asociados a RO, la HTA/EHTA sobrevino en las primeras 72h de iniciar RO con dosis de 25mg/día (doble de la dosis recomendada en ficha técnica).

### ■ 3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

#### **Suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas con ácido acetilsalicílico/salicilatos de administración sistémica y uso exclusivamente infantil, que no requieren prescripción médica. (27/06/03)**

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, órgano asesor de la Agencia Española del Medicamento ha propuesto una serie de recomendaciones encaminadas a prevenir la aparición de Síndrome de Reye en relación con el uso de ácido acetilsalicílico/salicilatos en menores de 16 años, como consecuencia la Agencia Española del Medicamento ha procedido a:

1. Suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen AAS/salicilatos, de uso exclusivamente infantil que no precisan prescripción médica. Para el resto de las especialidades farmacéuticas que contengan AAS/salicilatos y que no necesiten prescripción médica pero no sean de uso exclusivamente infantil, se contraindicará su uso en menores de 16 años.
2. Las especialidades farmacéuticas con AAS/salicilatos en su composición, de prescripción médica y administración sistémica, deberán incluir una contraindicación para su uso en menores de 16 años para el tratamiento de la fiebre, procesos víricos o varicela.

#### **Contraindicación del uso concomitante de Repaglinida y Gemfibrozilo (21/05/03)**

La Agencia Española del Medicamento, en coordinación con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos y la compañía farmacéutica titular de la autorización de repaglinida, ha decidido contraindicar el uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo, debido al riesgo de hipoglucemia severa con esta asociación.

Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se indica que el efecto hipoglucemiante de repaglinida puede ser intensamente aumentado y prolongado cuando se administra de manera simultánea con gemfibrozilo, con un riesgo elevado de producirse hipoglucemia severa. Los efectos observados sobre la biodisponibilidad de repaglinida muestran un incremento de 8.1 veces en el Área Bajo la Curva (AUC), la concentración plasmática máxima y a las 7 horas de la administración se incrementaron 2,4 y 28,6 veces,

respectivamente. Estas variaciones parecen debidas a que gemfibrozilo inhibe la actividad del isoenzima CYP2C8, principal vía metabólica de repaglinida. Hasta la fecha se han notificado 5 casos graves de hipoglucemia en los que los pacientes utilizaban repaglinida y gemfibrozilo de forma simultánea. Ninguno de estos casos se ha producido en España.

#### **Telitromicina (Ketek®): Empeoramiento de Miastenia Gravis (23/04/03)**

La Agencia Española del Medicamento, en el marco de un procedimiento coordinado con el resto de Autoridades Reguladoras de los Estados Miembros de la Unión Europea, ha procedido a modificar de forma urgente la información incluida en la ficha técnica y prospecto de la especialidad farmacéutica Ketek® (telitromicina).

Recientemente se han notificado ocho casos de exacerbación del cuadro de miastenia gravis en pacientes en tratamiento con telitromicina; uno de estos casos tuvo un desenlace mortal. El cuadro clínico que ha caracterizado estos casos consistió en la aparición de debilidad muscular, disnea o insuficiencia respiratoria aguda unas horas después de la primera administración de telitromicina.

Actualmente se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce este empeoramiento de los síntomas de miastenia gravis. También se ha informado de casos de exacerbación de miastenia gravis con otros antibióticos como aminoglucósidos, macrólidos y algunas fluoroquinolonas.

La Agencia Española del Medicamento considera necesario destacar los siguientes aspectos:

1. En pacientes con miastenia gravis en tratamiento con telitromicina, se han notificado casos de exacerbación del cuadro de miastenia gravis de rápida aparición, que puede poner a riesgo la vida del paciente.
2. No se recomienda el uso de telitromicina en pacientes con miastenia gravis, excepto en el caso de que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.
3. Los pacientes con miastenia gravis en los que sea necesario utilizar telitromicina, deben ser estrechamente vigilados, al menos, durante el inicio del tratamiento.
4. Se debe de informar a los pacientes con miastenia gravis de que, en el caso de que observen un empeoramiento de los

síntomas, deben acudir inmediatamente al médico.

5. Si se presentan síntomas de exacerbación de miastenia gravis deben establecerse las medidas de soporte adecuadas y suspender inmediatamente el tratamiento.

#### **Suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen Astemizol (8/04/2003)**

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano ha reevaluado la relación beneficio/riesgo de astemizol en sus indicaciones terapéuticas autorizadas. La conclusión final del Comité ha sido que astemizol presenta un mayor riesgo arritmogénico respecto a las alternativas terapéuticas en sus indicaciones autorizadas, siendo por tanto su relación beneficio/riesgo desfavorable.

Como consecuencia, teniendo en cuenta el dictamen del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y la disponibilidad de alternativas terapéuticas con mejor perfil de seguridad, la Agencia Española del Medicamento ha decidido suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen astemizol.

#### **Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Exolise®: extracto etanólico de Camelia Sinensis (té verde) (7/04/2003)**

En el Sistema Español de Farmacovigilancia se han notificado 4 sospechas de reacciones adversas hepáticas relacionadas con Exolise®; uno de los casos requirió ingreso hospitalario. En Francia se han comunicado 9 casos de reacciones hepáticas relacionadas con Exolise®.

Teniendo en cuenta las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamento de Uso Humano, la Agencia Española del Medicamento, de acuerdo con el laboratorio titular de la autorización de comercialización de Exolise®, ha decidido suspender a comercialización de Exolise® como medida de precaución ante el riesgo de posibles reacciones hepáticas.

Como consecuencia, a partir de esta fecha no se podrá dispensar la especialidad farmacéutica Exolise®. ■

El Texto íntegro de todas las noticias está disponible en [www.agemed.es](http://www.agemed.es).

## Reacciones adversas que deben ser notificadas

- Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.
- Para todos los medicamentos:
  - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

### Comité de Redacción

Dra. Carmen Esteban Calvo  
Dra. Carmen Ibáñez Ruiz

### Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz)  
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área)  
C. Esteban Calvo (Farmacólogo Clínico. Centro de Farmacovigilancia de Madrid)  
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos)  
I. Galende Domínguez (Jefe de Servicio de Regulación Sanitaria Consejería de Sanidad)  
C. Martínez Garrido (Jefe de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal)  
A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz)  
J. Frías Iniesta (Jefe de Servicio. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital La Paz)