

# FARMACOVIGILANCIA

M.<sup>a</sup> ESTELA MORENO

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

## Anticonceptivos orales de tercera generación. Riesgo de tromboembolismo venoso

El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) ha evaluado el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) asociado al uso de anticonceptivos orales de tercera generación, que contienen los progestágenos desogestrel o gestodeno, en formulaciones mono, bi y trifásicas, frente a los de segunda generación que contienen levonorgestrel.

Los anticonceptivos orales son fármacos que inhiben la secreción de la hormona estimulante de la liberación de gonadotropinas (GnRH), impidiendo la ovulación y provocando cambios en el endometrio y moco cervical que dificultan la concepción. Proporcionan una protección cercana al 100% contra embarazos no deseados si se utilizan correctamente.

Su uso se asocia a efectos indeseables de carácter leve como náuseas, edema, ganancia de peso y cambios de humor, normalmente transitorios. Las reacciones adversas de carácter grave son poco frecuentes. Se puede afirmar que el 99,5% de las mujeres que utilizan un anticonceptivo oral combinado no van a experimentar ningún problema grave.

En un metaanálisis llevado a cabo para cuantificar el riesgo de tromboembolismo venoso, se observó que:

– El riesgo era 1,7 veces mayor en aquellas mujeres consumidoras de anticonceptivos de ter-

cera generación frente a los de segunda generación.

– El riesgo era 3,1 veces mayor en aquellas mujeres que lo tomaban por primera vez.

El CPMP, tras su evaluación, ha concluido:

– El TEV es una reacción adversa infrecuente, pero grave, asociada a cualquier tipo de anticonceptivo oral combinado (AOC).

– El riesgo de TEV es bajo, por lo que el balance beneficio-riesgo de todos los AOC disponibles permanece favorable.

– El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de utilización de cualquier AOC.

A partir de estos datos, la Agencia Española del Medicamento recomienda lo siguiente:

– No existe ninguna justificación para que las usuarias de cualquier marca comercial de anticonceptivos orales combinados dejen de tomarlos si los toleran bien.

– Es aconsejable que, si una mujer presenta síntomas sugestivos de una posible trombosis venosa, como dolor e inflamación en los brazos o piernas, consulte con su médico.

– Las mujeres que padezcan o tengan antecedentes de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio o trombosis cerebral no deben usar anticonceptivos orales combinados.

– Se debe tener en cuenta una serie de factores de riesgo a la hora de utilizar un anticonceptivo oral combinado, como el exceso de peso, estar en el período posparto, las intervenciones quirúrgicas recientes y la existencia de antecedentes familiares de trombosis venosa.

– Si la paciente necesita someterse a una intervención quirúrgica, si ha sufrido alguna fractura, o se encuentra inmovilizada en cama, el médico debe valorar la conveniencia de continuar o sustituir el tratamiento.

### Anticonceptivos orales de tercera generación: riesgo de tromboembolismo venoso

#### Efecto observado

Posible aumento del riesgo de tromboembolismo venoso

#### Factores de riesgo

- Antecedentes de tromboembolismo venoso
- Infarto de miocardio
- Trombosis cerebral
- Obesidad
- Período posparto o postoperatorio
- Inmovilización en cama

#### Recomendaciones

- No está justificado suspender el tratamiento si es bien tolerado
- Tener en cuenta los posibles factores de riesgo

### Bibliografía general

Alertas sobre la seguridad de medicamentos. Notas de la Agencia Española del Medicamento. Ref: 2001/10. Riesgo de tromboembolismo venoso asociado a la utilización de anticonceptivos orales de tercera generación. Disponible en: [www.sefh.es/alertas](http://www.sefh.es/alertas).

Base de datos del medicamento. Consejo General de COF. Disponible en: [www.cof.es/bot](http://www.cof.es/bot).

Kemmeren JM, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-4.

## FARMACOVIGILANCIA

### Celecoxib y rofecoxib: ¿riesgos cardiovasculares?

Celecoxib y rofecoxib son dos inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), responsable de la síntesis de las prostaglandinas, indicados para el alivio sintomático de la artrosis y artritis reumatoide el primero y de la artrosis el segundo.

En los ensayos clínicos publicados han demostrado tener una eficacia analgésica similar a otros AINE (ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco), un menor riesgo de complicaciones gastrointestinales, pero un posible mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares.

En una reciente revisión de ensayos clínicos de los coxib en 18.000 pacientes (publicada en JAMA 2001;286:954-9) se ha sugerido un aumento del riesgo de efectos cardiovasculares en aquellos pacientes tratados con rofecoxib o celecoxib. Dos de los principales estudios que se han incluido son los ensayos VIGOR y CLASS.

En el ensayo clínico VIGOR, realizado a 8.076 pacientes con artritis reumatoide, se comparó rofecoxib 50 mg/día frente a naproxeno 500 mg/12 horas. El riesgo de efectos cardiovasculares fue 2,2 veces mayor en el grupo tratado con rofecoxib. Hay que destacar que rofecoxib se empleó a una dosis doble de la máxima autorizada y en una indicación todavía no aprobada.

En el ensayo CLASS, realizado a 8.059 pacientes con osteoartritis, se comparó en la mitad de los pacientes celecoxib 400 mg/día frente a diclofenaco 75 mg/día, y en la otra mitad celecoxib 400 mg/día frente a ibuprofeno 800 mg/8 horas, permitiendo el uso concomitante de ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante. No se observaron diferencias significativas en cuanto a efectos cardiovasculares entre los pacientes tratados con celecoxib, diclofenac o ibuprofeno.

También hay que tener en cuenta que el rofecoxib y el celecoxib se comparan frente a fármacos que pueden reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares per se al inhibir la agregación plaquetaria. Desde los laboratorios titulares se ha criticado esta publicación porque no se han incluido algunos ensayos clínicos en los que los resultados son favorables para los coxib. También ha aportado nuevos datos en los que, por ejemplo, rofecoxib presenta un riesgo relativo de efectos cardiovasculares similar a otros AINE, como ibuprofeno, diclofenac o nabumetona.

La información relativa a un posible riesgo cardiovascular está incluida en las fichas técnicas y prospectos tanto de rofecoxib como celecoxib.

Es aconsejable, a la hora de prescribir cualquiera de estos fármacos, tener en cuenta las siguientes consideraciones:

#### Celecoxib y rofecoxib: ¿riesgos cardiovasculares?

##### Indicaciones

###### Celecoxib

- Alivio sintomático en el tratamiento de artrosis
- Alivio sintomático en el tratamiento de artritis reumatoide

###### Rofecoxib

- Alivio sintomático en el tratamiento de artrosis

##### Dosis

- Celecoxib: 100-200 mg/12 horas
- Rofecoxib: 12,5-25 mg/día

##### Efecto observado

- Posible mayor riesgo de efectos cardiovasculares

##### Recomendaciones

- Emplear con precaución en pacientes de riesgo (insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial)
- No emplearlos en aquellos pacientes en los que están contraindicados
- No sobrepasar las dosis máximas diarias autorizadas
- No emplear los coxib como sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis cardiovascular

- Uno de los principales efectos adversos descritos son la retención de líquidos y edemas, por lo que está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave y se debe emplear con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión arterial.

- También están contraindicados en pacientes con úlcera péptica, insuficiencia hepática o insuficiencia renal.

- No se debe descartar la posibilidad de signos o síntomas de hipertensión arterial, palpitaciones, edemas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda o infarto de miocardio excepcionalmente.

- Los coxib no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis cardiovascular, debido a su falta de efecto sobre las plaquetas.

- No sobrepasar las dosis máximas diarias: 25 mg para rofecoxib y 400 mg para celecoxib. □

#### Bibliografía general

- Alertas sobre la seguridad de medicamentos. Notas de la Agencia Europea del Medicamento. Nota informativa. Ref. 2001/9. Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib. Disponible en: [www.sefh.es/alertas](http://www.sefh.es/alertas).
- Base de datos del medicamento. Consejo General de COF. Disponible en: [www.cof.es/bot](http://www.cof.es/bot).
- Drug evaluation monograph of celecoxib. Drugdex. Information System. Englewood (EE.UU.): Micromedex.
- Drug evaluation monograph of rofecoxib. Drugdex. Information System. Englewood (EE.UU.): Micromedex.
- Madurga M. Celecoxib y rofecoxib. ¿Presentan riesgos cardiovasculares? PAM 2001;25(246):773-6.