



comptagotes

Butlletí d'actualització terapèutica

Núm. 26 - febrero de 2016

[eficàcia]

[efectivitat]

[seguretat]

[miscel·lània]

En aquest número:

- Hepatotoxicitat amb tots els anticoagulants d'acció directa
- Seguretat cardiovascular dels anticolinèrgics inhalats
- Hipersensibilitat per clopidogrel: poc freqüent però a tenir en compte
- Medicaments que cal evitar. Què hi ha de nou?
- Medicaments per a la demència: o res o ben poca cosa
- Tramadol i risc d'hipoglucèmia: cal tenir precaució!

[S]

Hepatotoxicitat amb tots els anti-coagulants d'acció directa

M. Estrella Barceló
(ebarcelo.bcn.ics@gencat.cat)

El primer anticoagulant oral d'acció directa (ACOD) que es va comercialitzar va ser ximelagatran, un inhibidor de la trombina que fou retirat del mercat per hepatotoxicitat. Posteriorment, s'ha comercialitzat dabigatran (que també és un inhibidor de la trombina) i rivaroxaban, apixaban i edoxaban (que actuen sobre el factor Xa).

L'hepatotoxicitat per fàrmacs s'ha de sospitar després d'excloure altres causes (sobretot infeccioses i lesions ocupants d'espai) i quan es produeixen augmentos

- de més de 5 vegades de l'alanina-aminotransferasa-ALT (indica lesió hepatocel·lular).
- de més de 2 vegades de les fosfatases alcalines acompanyat d'augment de gammaglutamiltranspeptidasa o 5-nucleotidasa (colèstasi).
- o bé de tot plegat (lesions mixtes).

El risc d'hepatotoxicitat per nous fàrmacs només es pot conèixer bé al cap d'un temps d'haver-se comercialitzat.

Revisió narrativa que descriu els casos d'hepatotoxicitat per ACOD notificats en els assaigs clínics i en el seguiment post-comercialització, incloent la informació de la base de dades de notificació espontània de l'OMS.

Els resultats principals són:

- Tots els ACOD s'han associat a casos d'hepatotoxicitat amb una **incidència baixa**.
- Es tracta de reaccions de tipus **idiosincràtic**, infreqüents, que apareixen a dosis terapèuti-

ques i que no estan relacionades amb el mecanisme d'acció del fàrmac (reaccions de tipus B). No es coneix bé si la idiosincràsia es produeix per canvis en el metabolisme dels fàrmacs o per immunoal·lèrgia.

- L'edat mitjana dels pacients sol situar-se per sobre dels 70 anys.
- Per al rivaroxaban s'ha descrit sobretot hiperbilirubinèmia i lesions hepatocel·lulars o mixtes.
- La major part de pacients es recuperen després de suprimir l'ACOD. Ara bé, **entre un 5 i un 10% dels casos notificats a l'OMS tenen un desenllaç fatal**. A més a més, entre un 3 i un 12% del total de casos debuten amb insuficiència hepàtica aguda, situació en què la mortalitat pot augmentar fins a un 30%.
- En 1 de cada 3 dels casos notificats hi havia **consum concomitant de fàrmacs potencialment hepatotòxics** (en particular, paracetamol, estatines, amiodarona o bé inhibidors del CYP3A4 o de la glicoproteïna P).
- Tot i això, en un 85% de casos d'**insuficiència hepàtica aguda** apareix l'ACOD com a únic responsable.

Repercussions a la pràctica clínica

Tots els ACOD s'han associat a casos d'hepatotoxicitat de forma molt infreqüent. No es recomana monitorar rutinàriament la funció hepàtica, però sí informar el pacient que si es troba malament o té icterícia després d'iniciar un tractament amb ACOD, ho consulti al seu metge. Si la reacció és greu, la primera mesura a adoptar serà la supressió de l'ACOD.

Referències bibliogràfiques

Liakoni E, Ratz Bravo AE, Krahenbuhl S. Hepatotoxicity of new oral anti-coagulants (NOACs). Drug Saf 2015;38:711-20. [Enllaç](#)



Seguretat cardiovascular dels anticolinèrgics inhalats

M. Estrella Barceló (ebarcelo.bcn.ics@gencat.cat)

Una metanàlisi d'assaigs clínics controlats indicava que el tiotropi administrat amb el dispositiu Respimat® s'associava a un augment del risc de mort del 46% en comparació amb placebo en persones amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). L'assaig clínic TIOSPIR, que va comparar tiotropi Respimat® amb el Handihaler®, no va detectar diferències en el risc de mort en MPOC entre ambdós dispositius al cap de 2,3 anys de seguiment i tampoc en els MPOC amb antecedents d'arítmies. Amb aquesta nova informació, les Agències Reguladores han equiparat les recomanacions per ambdós dispositius.

El febrer de 2015, el govern britànic va publicar una nota de seguretat en què actualitzava la informació de seguretat del tiotropi (**Handihaler® i Respimat®**) i recomanava que en el moment de prescriure'l en l'MPOC es valorés el risc d'esde-veniments cardiovasculars, sobretot si el pacient:

- Havia tingut un infart de miocardi (IAM) en els sis darrers mesos.
- Tenia angina inestable o una arítmia que posés en risc la seva vida.
- Tenia una arítmia que hagués requerit alguna intervenció o canvi de tractament el darrer any.
- Tenia insuficiència cardíaca classe III o IV de la *New York Heart Association* que havia requerit hospitalització el darrer any.

El motiu és que no es disposa d'informació sobre la seguretat del tiotropi en aquests grups de pacients. Així mateix s'aconsellava que es revisés l'adequació del tractament regularment, que no se superessin les dosis màximes recomanades i que s'instruís el pacient perquè contactés amb el seu metge en cas que empitjorés la patologia cardíaca després de prendre el fàrmac.

S'han comercialitzat tres nous derivats anticolinèrgics i, atès que no es disposa de prou dades de seguretat cardiovascular i tampoc no hi ha informació en determinats grups de risc (taula 1), s'ha elaborat un Pla de Gestió de Riscos en què es demana que, amb posterioritat a la seva comercialització, s'aporti informació sobre seguretat cardiovascular comparant-la amb el tiotropi.

Taula1. Grups de pacients exclosos dels assaigs clínics

| Aclidini | Glicopirroni | Umeclidini |
|---|---|--|
| IAM els darrers 6 mesos | IAM (no especifica temps) | |
| Angor inestable | Cardiopatia isquèmica inestable | |
| Arítmia diagnosticada els 3 darrers mesos | Arítmia (excepte ACxFA estable) | |
| IC amb hospitalització dels darrers 12 mesos (classe III-IV NYHA) | | |
| | Síndrome QTc llarg congènit o prolongació del QTc** | |
| | Insuficiència ventricular esquerra | |
| | | Alteracions cardiovasculars greus, especialment arítmies cardíques |

*ACxFA: fibril·lació auricular

** Allargament del QTc segons fórmula de Fridericia: més de 450 mil·lsegons en homes i més de 470 mil·lsegons en dones

Repercussions a la pràctica clínica

Cal utilitzar el tiotropi amb precaució en pacients amb antecedents de malaltia cardiovascular mal controlada. Amb els nous anticolinèrgics es disposa de molta menys informació atès que molts d'aquests pacients van ser exclosos dels assaigs clínics; per tant, si cal utilitzar un antimuscarínic en pacients amb MPOC i malaltia cardiovascular, el tiotropi serà d'elecció.

Referències bibliogràfiques

Drug Safety Update. Tiotropium delivered via Respimat compared with Handihaler: no significant difference in mortality in TIOSPIR trial (updated 16 February 2015). [Enllaç](#)

[S]

Hipersensibilitat per clopidogrel: poc freqüent però a tenir en compte

M. Estrella Barceló
(ebarcelo.bcn.ics@gencat.cat)

El clopidogrel és un antiagregant de la família de les tienopiridines que actua inhibint el receptor P2Y12 de les plaquetes. És la millor alternativa a l'àcid acetilsalicílic (AAS) en cas d'intolerància o al·lèrgia als salicilats i, juntament amb AAS, és la combinació d'elecció quan cal antiagregació dual. Una limitació potencial per al seu ús poden ser les reaccions per hipersensibilitat.

Revisió narrativa en què es descriuen les característiques i el maneig de les reaccions per hipersensibilitat al clopidogrel.

A grans trets, s'hi diu que:

- Es produeix en un 4% dels pacients.
- El temps de latència és variable, tot i que sol ser de pocs dies.
- Generalment es manifesta en forma de reaccions adverses cutànies eritematoses, maculopapulars o en forma d'urticària amb prurigen que no afecten a mucoses. En aquests casos, es tracta de reaccions de tipus IV, amb activació de cèl·lules T, per immunitat retardada i amb una latència d'uns cinc dies de promig.
- De forma més infreqüent, pot produir lesions cutànies localitzades simètriques o cursar amb febre, urticària, artràlgies i angioedema. Són reaccions de tipus I, amb activació de cèl·lules B, degranulació mastocitària, producció d'IgE i

alliberació d'histamina. Són d'aparició immediata, essent el temps de latència com a molt d'un dia.

- S'han descrit les reaccions encreuades amb altres antiagregants que inhibeixen el P2Y12: s'han descrit sobretot amb ticlopidina, però també amb prasugrel i, fins i tot, amb ticagrelor (tot i que amb aquest darrer no s'esperarien per tenir una estructura química diferent, ja que és una ciclofeniltriaazolopirimidina).
- El maneig dependrà de la gravetat de la reacció adversa i de la necessitat de tractament, podent-se optar per:
 - a. substituir per un altre antiagregant (AAS d'elecció) en cas de necessitar només un antiagregant.
 - b. diferents estratègies en cas d'antiagregació dual: continuar el tractament i tractar amb glucocorticoides, intentar una desensibilització o substituir clopidogrel per un altre antiagregant (AAG).

En la publicació es proposa un algorisme de tractament que es reproduïx abreujat. [Enllaç](#)

Repercussions a la pràctica clínica

Les reaccions per hipersensibilitat a clopidogrel són poc freqüents, però quan es produeixen poden comportar canvis en el maneig de pacients amb necessitat d'antiagregació: substituir per un altre antiagregant (AAS d'elecció), tractar amb glucocorticoides o desensibilitzar.

Referències bibliogràfiques

Beavers CJ, Carris NW, Ruf KM. Management Strategies for Clopidogrel Hypersensitivity. *Drugs* 2015;75:999-1007.

[S]

Medicaments que cal evitar. Què hi ha de nou?

Gladys Bendahan
(gbendahan.bcn.ics@gencat.cat)



Per quart any consecutiu la revista Prescrire, reconeguda per la seva independència i rigurositat, analitza els medicaments que caldria evitar¹ per no exposar els pacients a danys, ja que existeixen alternatives més favorables en relació al benefici-risc.

L'article recull de manera sintètica els riscos i les alternatives existents de 74 medicaments analitzats des de 2010 (domperidona, ivabradina, olmesartan...).

En aquest resum només exposem les diferències respecte a l'any passat

- S'han afegit **citalopram** i **escitalopram**, ja que incrementen l'interval QT de forma dosi-dependenent i exposen el pacient a torçades de puntes, sense avantatges quant a eficàcia respecte d'altres alternatives més segures com la sertralina.

- L'anàlisi dels efectes indesitjables cardiovasculars dels AINES ha permès constatar que **diclofenac** s'associa a més efectes adversos cardiovasculars (infarts de miocardi, insuficiència cardíaca i mort d'origen cardiovascular) que altres alternatives més segures, com ibuprofèn (fins 1200mg)/dia i naproxèn, sense avantatges quant a l'eficàcia. **Aceclofenac** també s'ha inclòs entre els fàrmacs que cal evitar, atès que és un metabòlit del diclofenac.

- **Asenapina** i **ferro dextrà** desapareixen de l'anterior llistat per haver-se retirat del mercat a França a causa del seu perfil desfavorable. No obstant això, a Espanya continuen comercialitzats.

- **Pirfenidona**, per a la fibrosi pulmonar, ha estat revalorada per tenir més dades favorables d'eficàcia, tot i que els mateixos autors apunten a la gran incertesa existent i qüestionen que estigui justificat.

Podeu llegir més sobre aquest tema en els enllaços següents:

1. Towards better patient care: drugs to avoid in 2016. *Rev Prescrire*. 2016;36 (388):138-146. [Enllaç](#)
Versió sintetitzada i traduïda al castellà. [Enllaç](#)

[s]

Medicaments per a la demència: o res o ben poca cosa

M. Estrella Barceló (ebarcelo.bcn.ics@gencat.cat)

[e]

No hi ha cap tractament per a la demència que sigui curatiu, que reverteixi o que aturi la progressió de la malaltia. Disposem de diferents tractaments farmacològics (inhibidors de l'acetilcolinesterasa-IACE o memantina) que han mostrat millorar la funcionalitat i els símptomes.

Revisió sistemàtica que inclou assaigs clínics i estudis observacionals (n=257) publicats fins novembre de 2014 en pacients amb demència o deteriorament cognitiu lleu.

Els resultats principals són:

Amb els inhibidors de l'acetilcolinesterasa (IACE):

- En l'anàlisi global, s'objectiven petites millores cognitives, funcionals i globals en la malaltia d'Alzheimer lleu o moderada i la demència de Lewy, tot i que no arriben a tenir una mínima rellevància clínica. Els canvis en el test *Mini-mental State (MMSE)* són de 0,8 a 1,6 punts d'una escala de 30 (rellevància clínica en canvis en 3 o més punts) i els canvis en l'escala *Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-cog)* de 1,4-2,7 punts sobre 70 (rellevància clínica en canvis de 4 o més punts) en comparació amb el placebo.
- No s'observen beneficis clínicament rellevants en la demència vascular.
- L'eficàcia es va reduint amb el temps i és mínima al cap d'1 any.
- No s'observen beneficis en pacients amb malaltia d'Alzheimer avançada ni en majors de 85 anys. Els IACE demostren canvis en el *Severe Impairment Battery (SIB)* de -4 a 7 punts sobre 130 en comparació amb placebo (canvis irrellevants clínicament en aquest qüestionari que es fa servir per avaluar la cognició en demències avançades i quan els pacients no poden realitzar els tests estàndards).
- Augmenta el risc de reaccions adverses (RAM) de forma dosi dependent. Augmenta de 2 a 5 vegades el risc de RAM digestives, neurològiques i cardiovasculars en comparació amb els pacients que no els prenen. El *number needed to harm* per produir una RAM important o greu durant 3-6 mesos de tractament és de 10 persones.
- Les RAM més importants són les colinèrgiques, destacant pèrdua de pes, debilitat i síncope.
- Els majors de 85 anys poden tenir el doble de RAM que la població més jove.

Amb memantina:

- En monoteràpia, l'anàlisi global mostra beneficis petits sobre la cognició en la malaltia d'Alzheimer moderada o greu i en la demència vascular (millores de 3 punts en el SIB als 3 mesos de tractament). No demostra canvis clínicament rellevants sobre la funcionalitat o la valoració clínica global.
- En monoteràpia, els beneficis del tractament es perden en poc temps i no s'observen al cap de 6 mesos.
- No s'observa benefici ni en la malaltia d'Alzheimer lleu, ni en la demència de Lewy.
- Quan s'associa als IACE, no s'observen beneficis afegits.

Repercussions a la pràctica clínica

Abans d'iniciar un tractament amb un IACE caldria tenir en compte els beneficis petits o marginals en malaltia d'Alzheimer lleu o moderada i demència de Lewy, així com els riscos de reaccions adverses, que poden ser especialment rellevants en majors de 85 anys i en persones fràgils.

Quant a la memantina, només ha demostrat petits beneficis (limitats en el temps) en monoteràpia en malaltia d'Alzheimer moderada o greu, que no s'observen en cas d'associar-se als IACE.

Aquests tractaments, en el millor dels casos, tindran una eficàcia molt modesta i es recomana revisar periòdicament la necessitat de continuar-los.

Referències bibliogràfiques

Buckley JS, Salpeter SR. A Risk-Benefit Assessment of Dementia Medications: Systematic Review of the Evidence. *Drugs Aging* 2015;32:453-67.



Tramadol i risc d'hipoglucèmia: cal tenir precaució!

Andrea Molina i Noemí Villén
(nvillénr.bcn.ics@gencat.cat)

El dolor crònic no oncològic (DCNO) és un problema de salut d'alta prevalença i motiu freqüent de consulta a l'atenció primària¹. L'escala analgèsica de l'OMS, tot i estar validada per al dolor oncològic, permet orientar el tractament del DCNO i recomana el tramadol, un opiaci menor amb mecanisme d'acció dual (agonista dels receptors opiacis μ i inhibidor de la recaptació neuronal de noradrenalina i serotonina), en el segon graó quan els pacients no milloren amb el tractament amb AINE o paracetamol^{1,2}.

El tramadol és un fàrmac força emprat que pot produir efectes adversos greus com les convulsions o la síndrome serotoninèrgica³. En els últims anys s'han publicat alguns casos d'hipoglucèmia associada a tramadol, independentment del fet que els pacients tinguessin o no diabetis^{3,4}. L'any 2013 es va incloure aquest efecte advers a la fitxa tècnica.

Aquest estudi de casos i controls dut a terme en la cohort de pacients *United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (CPRD)* va avaluar si l'ús de tramadol en el tractament del DCNO s'associa a un increment del risc d'hospitalització per hipoglucèmia⁴. Es va utilitzar com a comparador la codeïna, un altre opiaci menor que no s'ha relacionat anteriorment amb casos d'hipoglucèmia.

Es van incloure 334.034 pacients entre els anys 1998 i 2012, 28.110 dels quals havien iniciat tractament amb tramadol i 305.924 amb codeïna. Cada cas d'hospitalització per hipoglucèmia es va aparellar amb deu controls en base a l'edat, el sexe i el temps de seguiment. En l'anàlisi estadística es

van tenir en compte diferents factors de confusió com el tabaquisme, l'alcoholisme, les comorbiditats i l'ús d'altres fàrmacs. La mitjana de seguiment va ser de 5 anys.

Es van registrar 1.105 casos d'hospitalització per hipoglucèmia (incidència de 0,7 per 1.000 persones i any). D'aquestes, 112 (10,1%) van provocar la mort del pacient. L'ús de tramadol es va associar a un major risc d'hospitalització per hipoglucèmia comparat amb la codeïna (OR 1,52; IC95% 1,09-2,10).

Aquest risc va ser més elevat durant els primers 30 dies (OR 2,61; IC95% 1,61-4,23) i en els pacients que no estaven en tractament amb antidiabètics orals (OR 2,12; IC95% 1,18-3,79). Aquests resultats es confirmen en els diferents anàlisis de sensibilitat realitzats a l'estudi.

Repercussions a la pràctica clínica

Aquest estudi mostra que l'ús de tramadol s'associa a un major risc d'hospitalització per hipoglucèmia respecte a l'ús de codeïna, especialment durant el primer mes de tractament. Atès que la hipoglucèmia és una complicació potencialment greu, cal tenir-la en compte en el moment d'iniciar un tractament amb tramadol i valorar el balanç benefici - risc de forma individualitzada.

Referències bibliogràfiques

- Loriz O, Marín JM, Venegas MJ, Martínez N. Abordatge del dolor crònic. E-farma Regió Sanitària de Barcelona. Número 15. Març 2012. [Enllaç](#)
- Foley KM. Evaluación de la escalera analgésica de la OMS en su 20 aniversario. *Cancer Pain Release*. 2006; 19 (1).
- Butlletí groc. Tramadol: risc d'hipoglucèmia i de síndrome serotoninèrgica. Fundació Institut Català de Farmacologia. Volum 27, número 3. Juliol - Setembre 2014. [Enllaç](#)
- Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa M. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with non-cancer pain. *JAMA Intern Med*. 2015;175(2): 186-193. [Enllaç](#)

DESTAQUEM...



Ús de fàrmacs psicòtrops durant l'embaràs

En aquest número, destaquem la revisió publicada al BMJ sobre l'ús de fàrmacs psicòtrops durant l'embaràs en el qual es posa de manifest, tant els riscos associats a aquests fàrmacs com les limitacions de l'evidència actual. Es tracta d'un article que descriu en detall les característiques de cada fàrmac de forma molt pràctica. [Enllaç](#)

Butlletí **Comptagotes**

Butlletí d'actualització terapèutica

Equip de revisió:

Ester Amado, Maria Estrella Barceló, Gladys Bendahan, Eladio Fernández, Joan Antoni Vallès, Noemí Villén

Edició i maquetació: Anna Larripa

Àrea de Suport al Medicament
Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat
a/e: areamedicament.bcn.ics@gencat.cat
Telf. 93 433 77 03

[eficàcia]

[efectivitat]

[seguretat]

[miscel·lània]