

**Fundación FEMEBA
CUFAR, Centro Colaborador OMS/OPS
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires**

Indice

**Terapia de reemplazo hormonal (TRH) y cáncer de mama: Nuevos datos
AINEs y paracetamol: Advertencias sobre riesgo de toxicidad hepática y sangrado
gastrointestinal y de eventos cardiovasculares. Argentina .
Agonistas dopaminérgicos y riesgo de enfermedad valvular**

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) y cáncer de mama: Nuevos datos y debate

Investigadores de la Universidad de Texas, liderados por Peter Ravdin anunciaron que la incidencia de cáncer de mama disminuyó más del 7% en EE.UU. durante 2003, y sugirieron que esta disminución se asocia al reciente cambio en el uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Los resultados se presentaron el 14 de diciembre durante la 29^{na} Conferencia Anual de Cáncer de Mama en San Diego, EE.UU. [1].

En el trabajo se analizaron los datos de la base Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Los autores encontraron que la incidencia del cáncer de mama aumentó 1,7% por año desde 1990 a 1998, y que luego, entre 1998 y 2003, la incidencia se redujo 1% cada año. En el 2003 se produce la caída más pronunciada: cayó un 7% respecto al 2002 (e incluso se puede considerar que llegó al 12% si se restringe el análisis a mujeres mayores de 50 a 69 años con tumores con receptores estrógenos positivos) [1].

Otra investigación había llegado a conclusiones similares, según lo publicado en una carta de investigación de Clarke y cols.,

en el Journal of Clinical Oncology. Clarke señala que el uso de TRH disminuyó un 68% entre 2001 y 2003, y poco tiempo después se observaron disminuciones de la incidencia de cáncer de mama del 10% al 11%, caída que se mantuvo durante el 2004 [2].

El estudio Women's Health Initiative (WHI) se interrumpió en julio de 2002 debido a que los investigadores encontraron elevados riesgos de salud entre las usuarias de TRH, sobre todo de cáncer de mama, enfermedades coronarias, tromboembolismo y accidente cerebrovascular. La finalización de este estudio esta estaba prevista para 2005 [3].

A estos datos se sumaron los provenientes del Million Womens Study del Reino Unido, que señaló incluso una incidencia superior de cáncer de mama en las usuarias de TRH que el ensayo WHI [4].

Luego de la publicación de los resultados del estudio WHI, millones de mujeres suspendieron la TRH y en los 6 meses siguientes las ventas de Prempro, un producto con estrógenos y progestágenos,

cayeron a la mitad [4]. Con otros productos se observaron caídas similares en las ventas.

Diversas reacciones por los datos

Desde la publicación de los resultados del WHI se suscitó un constante debate sobre la utilidad y seguridad de la TRH, ya que la mayor parte de las autoridades de salud del mundo han recomendado a las mujeres que tomen TRH sólo cuando sea necesario y por un periodo de tiempo lo más corto posible.

Los nuevos datos aportados por los investigadores de la Universidad de Texas podrían provocar que más mujeres abandonen la TRH, pero según muchos expertos no es probable que las cifras varíen mucho. Por ejemplo, la International Menopause Society (IMS) recomendó a los expertos y al público en general "tener mucho cuidado al interpretar los nuevos datos sobre las tendencias en la incidencia de cáncer de mama en los EE.UU.", y señaló que la TRH "tiene un potencial muy pequeño de hacer daño, pero podría conllevar beneficios significativos". "No creo que veamos que el estudio de la semana pasada provoque necesariamente una disminución dramática, porque ya observamos tal disminución con el WHI", aseguró la Dra. Jennifer Wu, del Hospital Lenox Hill de Nueva York [3].

El Dr. William Rayburn, del Centro de Ciencias de la Salud Texas A&M, señala que "Comenzamos a replantearnos nuestra filosofía de recetas, y pienso que es saludable

que recordemos que el estrógeno, o el estrógeno más progesterona, son medicamentos, y que los medicamentos conllevan riesgos y deben ser utilizados sólo para las indicaciones apropiadas, y después de que se informó al paciente exhaustivamente sobre los riesgos y beneficios" [3].

Por el momento, los expertos continúan aconsejando precaución cuando se considera el uso de la TRH. Según el Dr. Jay Brooks, del Ochsner Health System de Baton Rouge, Luisiana., hoy en día el único motivo por el cual una mujer debería tomar TRH es para aliviar los síntomas de la menopausia,. "No previene la enfermedad cardíaca, sino lo contrario, aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca, cáncer de mama y accidente cerebrovascular" [3].

Referencias

1. Gandey A, Sudden Decline in Breast Cancer Could Be Linked to HRT, *Medscape.com*, December 14, 2006. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/549425>
2. Clarke CA et al., Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence, *J Clin Oncol* 2006;24:33:e49-50. Disponible en: <http://www.jco.org/cgi/content/full/24/33/e49>
3. Gardner A, Continúa el debate sobre la TRH. *HealthDay News/HispaniCare*, 26 de diciembre 2006.
4. Kolata G, Hormones and Cancer: Assessing the Risks. *NYT*, December 26, 2006.

AINEs y paracetamol: Advertencias sobre riesgo de toxicidad hepática y sangrado gastrointestinal y de eventos cardiovasculares. Argentina .

La FDA propuso modificar el etiquetado de los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y paracetamol (acetaminofeno) de venta libre para incluir advertencias sobre sangrado gastrointestinal y daño hepático.¹ Los productos incluidos son aquellos que contengan paracetamol y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) -entre ellos aspirina, ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno-, utilizados para el tratamiento del dolor, fiebre, cefaleas y dolor muscular.

Si bien muchos fabricantes de estos productos ya han puesto de manera voluntaria advertencias en sus prospectos, la nueva regulación haría que las advertencias fueran obligatorias, que se las muestre de manera más explícita, y con un lenguaje más estandarizado.²

Para paracetamol¹

- El etiquetado deberá presentar la advertencia hepática en negrita. Se

eliminaría la advertencia sobre el alcohol que se le añadió a la etiqueta a finales de la década del 90 y se incorporaría dentro de la información hepática. La etiqueta deberá destacar un mayor potencial de toxicidad hepática cuando se utilice el medicamento en dosis altas o en combinación con otros productos que contengan paracetamol y cuando se beban cantidades moderadas de alcohol.

- Deberá resaltar el nombre "paracetamol" en el panel de información principal (ya sea en la parte externa de la caja o en el frasco mismo del medicamento). El tamaño de las letras también sería más grande.

*Para AINEs*¹

- Las advertencias de los AINEs deberán resaltar el potencial para sangrado estomacal en personas mayores de 60 años, en individuos con antecedentes de úlceras o sangrado previo, en pacientes que toman anticoagulantes y/o más de un producto que contenga un AINE, y que también beban alcohol o que tomen el medicamento por un periodo de tiempo más largo que el recomendado.
- Deberá aparecer el término "antiinflamatorio no esteroide" de manera notable en el panel de información principal con letras del mismo tamaño que las usadas para la aspirina, naproxeno e ibuprofeno.

Las recomendaciones se extienden también a aquellos productos que contienen en su fórmula un AINE, como los preparados para el resfrío.¹

En 2002, un comité de expertos aconsejó a la FDA que se hicieran cambios en la información (etiquetado, publicidad) de estos fármacos. En 2004, algunas de estas advertencias se incluyeron en los folletos de las farmacias y en los anuncios publicitarios.

Lo que más les preocupa a las autoridades sanitarias es la sobredosis de estos analgésicos, algo que muchos usuarios pueden hacer accidentalmente si, por ejemplo, se toman un medicamento para el resfriado y otro para un dolor óseo que

contengan el mismo principio activo (paracetamol, ibuprofeno, etc.).

Los analgésicos están asociados a miles de muertes cada año. Sin embargo, esto representa un pequeño porcentaje del número de personas que usan estos medicamentos. Probablemente, más de 200 millones de personas toman paracetamol tan sólo en los EE.UU., señaló el Dr. Charles Ganley, director de productos OTC de la FDA. Los informes sobre la creciente incidencia de insuficiencia hepática asociada al paracetamol son también fuente de preocupación.³

En sintonía con las medidas tomadas por la FDA, la ANMAT, agencia reguladora de Argentina, difundió dos disposiciones donde se comunica a los profesionales los cambios en el prospecto de estos grupos de fármacos.^{4,5}

Por su parte, Public Citizen celebró las medidas, que a su modo de ver llegan 10 años tarde. Esta organización en el año 2002 presentó ante la FDA documentación que mostraba que la encuesta "National Hospital Discharge Survey (NHDS)" indicaba un promedio de 26.256 hospitalizaciones y 458 muertes por año relacionadas a sobredosis de paracetamol. Más de la mitad de esas sobredosis fueron intencionales.⁶

Public Citizen propone a la FDA que siga el ejemplo del Reino Unido y disminuya el número de pastillas por envase y que las advertencias sean incluidas de forma obligatoria no solo en el etiquetado sino también en las publicidades.⁶

The Lancet publicó recientemente un comentario de tres hepatólogos que se preguntan si las dosis terapéuticas estándares del paracetamol son completamente seguras para todos los pacientes.⁷ Los autores remarcan que el fármaco puede ser hepatotóxico y nefrotóxico en dosis superiores a la recomendación estándar de 4 gramos por día, y que se ha convertido en una causa importante de insuficiencia hepática. Recuerdan que un estudio publicado en el JAMA a principios de 2006, mostraba que se podían hallar niveles

elevados de alanino-aminotransferasa plasmática (ALT) con dosis normales de paracetamol, sin ninguna evidencia de daño hepático. Los especialistas señalan que otros tres estudios también sugieren que en algunos individuos, las dosis terapéuticas de paracetamol se pueden asociar con algún grado de daño hepático. Debido a que los resultados de estos estudios necesitan ser confirmados, los autores sugieren que mientras tanto se revise la forma en que se venden. Debe evitarse producir ansiedad innecesaria en los pacientes, ya que podrían cambiar a alternativas más tóxicas. Sin embargo, los profesionales de la salud deben estar al tanto de estos temas y tomar precauciones cuando utilicen paracetamol a las dosis estándar, particularmente en pacientes susceptibles al daño hepático (como por ejemplo los alcohólicos, pacientes desnutridos, consumidores crónicos de paracetamol, fumadores, aquellos con enfermedad hepática aguda, o que se encuentran en tratamiento con inductores de la enzimas hepáticas).⁷

Advertencia del riesgo de eventos cardiovasculares en Argentina⁴

La ANMAT ha dispuesto que los laboratorios titulares de certificados de Especialidades Medicinales que contengan como principio activo naproxeno, diclofenac, ibuprofeno (adultos y de uso pediátrico) y aspirina, solos o en asociaciones, autorizados bajo la Condición de Venta Libre, deberán incluir información sobre el riesgo cardiovascular en los prospectos, teniendo en cuenta que en diferentes países de alta vigilancia sanitaria se han notificado nuevas advertencias de seguridad en AINES.

Esta notificación se relaciona con riesgos de trombosis (infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, ACV) en pacientes tratados con AINES en forma prolongada y en dosis elevadas. Entre otras cosas se deberá incluir la leyenda *"Si usted padece alguna enfermedad cardíaca o presenta factores de riesgo cardiovasculares como por ejemplo Hipertensión arterial, Diabetes, Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos elevados), obesidad,*

tabaquismo, etc. deberá ingerir la dosis indicada por no más de 5 días para el dolor o 3 días para la fiebre."

La Comisión de Determinación de Condición de Venta (CODECOVE), recomienda la normatización de la información contenida en los prospectos de las especialidades medicinales que contengan naproxeno, ibuprofeno y diclofenac tanto en monodrogas como en asociaciones con otros principios activos.

Teniendo en cuenta que la aspirina es un principio activo que pertenece al grupo de los AINES, y sin perjuicio que las advertencias citadas no le resultan de aplicación, cabe en esta oportunidad proceder a la normatización de prospectos de "venta libre" a los fines de armonizar su contenido.

Las especialidades incluidas son: diclofenac 25 mg, naproxeno sódico 220 mg, ibuprofeno 200 mg, ibuprofeno 400 mg, ibuprofeno (2%), ibuprofeno 120 mg, aspirina 0.50 gr, aspirina 650 mg, aspirina 81/100 mg, aspirina 325 mg. Advertencia específica para: diclofenac 25 mg, naproxeno sódico 220 mg, ibuprofeno 200 mg, ibuprofeno 400 mg.⁴

Ver los prospectos de cada monodroga en los anexos de la disposición (cita n°4)

Referencias:

1. FDA Proposes Labeling Changes to Over-the-Counter Pain Relievers. December 19, 2006. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01533.html>
2. Gardner A, La FDA aboga por advertencias más duras para los analgésicos de venta libre, *Healthday*, 19 de diciembre 2006.
3. Saul S, Warnings Proposed for Over-the-Counter Drugs, *NYT*, December 20, 2006.
4. ANMAT, Disposición N° 7573/06 - Modificación de prospectos de medicamentos antiinflamatorios del grupo AINES: Advertencia riesgo eventos cardiovasculares, BO 21/12/06. Disponible en: http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/prospecto_aines_anmat_2006.pdf
5. ANMAT, Disposición N° 7572/06 - Paracetamol - Modificación de prospectos: Advertencia de hepatotoxicidad y consumo de alcohol, BO 21/12/06. Disponible en: http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/paracetamol_anmat_2006_hepatotoxicidad.pdf
6. Public Citizen, FDA Proposal for Painkiller Warning Is Decades Late Dec. 19, 2006. Disponible en: <http://www.citizen.org/pressroom/release.cfm?ID=2341>

7. Jalan R et al., Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe?, *Lancet* 2006;368:2195-2196.
Disponible en:

<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673606698747/fulltext>

Agonistas dopaminérgicos y riesgo de enfermedad valvular

Los agonistas de los receptores de la dopamina derivados del cornezuelo del centeno, comúnmente utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se han asociado con un riesgo aumentado de enfermedad valvular cardíaca. En el New

England Journal of Medicine se publicaron dos estudios que aportan datos sobre el daño valvular que producen pergolida, Permax de Eli Lilly & Co. y cabergolina, Dostinex de Pfizer Inc..^{1,2}

Antecedentes

Trabajos previos mostraban que otros derivados del cornezuelo de centeno, tales como metisergida y ergotamina, y los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina (retirados en todo el mundo en 1997), podía producir valvulopatías similares. La valvulopatía asociada al síndrome carcinoide y a los derivados del alcaloide del cornezuelo de centeno (incluida la pergolida) se atribuye a los altos niveles de serotonina. Es conocido que fenfluramina y dexfenfluramina también causan hipertensión pulmonar y como la pergolida interactúan con receptor 5-HT_{2B} de serotonina.³

Pergolida (Permax) ya tiene una advertencia de caja negra sobre riesgo de valvulopatías, agregada en 2003, que señala que: "Algunos pacientes han necesitado reemplazo valvular, y se ha informado de muertes."⁴ Similares advertencias se han realizado en otros países, incluida España.⁵ La cabergolina (Dostinex) posee una advertencia de precaución, aunque más leve agregada en diciembre de 2006.⁶

Los trabajos

En el primer estudio los investigadores, utilizando la base de datos de la General Practice Research Database (Base de Datos para la Investigación sobre Medicina General en el Reino Unido), identificaron una cohorte poblacional de 11.417 personas (edad 40 a 80 años) a quienes se les habían recetado fármacos antiparkinsonianos entre 1988 y 2005. Se efectuó un análisis de casos y controles anidado y cada caso fue

emparejado con 25 controles según edad, sexo, y la fecha de entrada al estudio. Durante el seguimiento de 4,2 años promedio se observó que la tasa de incidencia anual de nuevos diagnósticos de insuficiencia valvular cardíaca fue significativamente mayor con el uso de pergolida (cociente de tasas de incidencia: 7,1; intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,3 a 22,3) y con cabergolina (cociente de tasas de incidencia: 4,9; IC del 95%: 1,5 a 15,6), pero no con el uso actual de otros agonistas de la dopamina. Los autores concluyen que el uso de los agonistas de la dopamina pergolida y cabergolina se asoció con un riesgo aumentado de insuficiencia valvular cardíaca recientemente diagnosticada.

En el segundo trabajo se realizó un estudio de prevalencia ecocardiográfica en 155 pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos por enfermedad de Parkinson (pergolida: 64 pacientes; cabergolina: 49; agonistas dopaminérgicos no derivados del cornezuelo del centeno: 42) y en 90 sujetos de control. La insuficiencia valvular se evaluó de conformidad con las recomendaciones de la American Society of Echocardiography. Se observó una insuficiencia clínicamente importante (moderada a grave, de grado 3 a 4) de cualquier válvula con una frecuencia significativamente superior en los pacientes tratados con pergolida (el 23,4%) o con cabergolina (el 28,6%), pero no en los tratados con agonistas dopaminérgicos no derivados del cornezuelo del centeno (el 0%),

en comparación con los sujetos de control (el 5,6%). El riesgo relativo de sufrir una insuficiencia valvular de grado moderado o grave en el grupo tratado con pergolida fue de 6,3 para la insuficiencia mitral ($p=0,008$), de 4,2 para la insuficiencia aórtica ($p=0,01$) y de 5,6 para la insuficiencia tricúspide ($p=0,6$); los riesgos relativos correspondientes en el grupo tratado con

cabergolina fueron de 4,6 ($p=0,09$), de 7,3 ($p<0,001$) y de 5,5 ($p=0,12$). La frecuencia de aparición de una insuficiencia valvular clínicamente importante fue significativamente mayor en pacientes tratados con pergolida o con cabergolina, pero no en los tratados con agonistas dopaminérgicos no derivados del cornezuelo del centeno

Recomendaciones

Los datos de estos dos estudios apoyan la hipótesis que los agonistas del receptor 5-HT_{2B} se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad valvular y es preciso tener en cuenta estos hallazgos a la hora de evaluar la relación riesgo–beneficio del tratamiento con derivados del cornezuelo del centeno.⁷ En un editorial acompañante se expresa el deseo de que la FDA estudie *todos* los medicamentos que tengan este efecto secundario con miras a prohibir la pergolida y cabergolina. Se remarca que este efecto secundario es muy peligroso y puede resultar en la muerte de un individuo o en una cirugía para reemplazar la válvula.⁴ El editorial recomienda no recetar estos medicamentos en lo absoluto y dice que nuestra esperanza es que ambos estudios hagan que la FDA prohíba el uso de estos medicamentos".⁴ El autor también recordó que las personas que toman éxtasis regularmente podrían estar en riesgo para este efecto secundario en particular, ya que posee riesgos similares. Estos nuevos estudios se aplican al tratamiento del Parkinson y no a aquellos paciente que toman cabergolina por

trastornos hormonales como la hiperprolactinemia, debido a que estos últimos pacientes toman dosis mucho más pequeñas que en la enfermedad de Parkinson.⁶

Referencias

- [1] Schade R et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med 2007; 356:29-38.
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/356/1/29?linkType=FULL&journalCode=nejm&resid=356/1/29>
- [2] Zanettini R et al. Valvular heart disease during treatment with dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl J Med 2007; 356:39-46.
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/356/1/39?linkType=FULL&journalCode=nejm&resid=356/1/39>
- [3] Cardiac valvulopathy with pergolide. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 2004; 23(4) Disponible en: <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0408.htm>
- [4] Reinberg S. Los medicamentos para el Parkinson pueden dañar las válvulas del corazón. Healthday 3 de enero 2007.
- [5] AEMPS. Pergolida: Riesgo de valvulopatía. Nota informativa Ref: 2004/12 10 de noviembre de 2004
- [6] Grady D. Studies Find Harm in 2 Parkinson's Drugs. NYT January 4, 2007
- [7] Roth BL. Drugs and valvular heart disease. N Engl J Med 2007; 356:6-9.
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/356/1/6?linkType=FULL&journalCode=nejm&resid=356/1/6>

Folia Doc

Editores Responsables: Dr. Jorge R. Ochoa (Fundación FEMEBA) Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo (Fundación FEMEBA)

Director: Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo

Redacción y Coordinación: Dr. Martín Cañas, Prof. Dra Perla M. de Buschiazzo