



centro de información de medicamentos

DROSPIRENONA: RIESGOS ASOCIADOS A SU UTILIZACIÓN

SAN JUAN / OCTUBRE-2011

Contenidos

<u>Introducción:</u>	<u>1</u>
<u>Farmacocinética:</u>	<u>2</u>
<u>Contraindicaciones:</u>	<u>2</u>
<u>Reacciones adversas:</u>	<u>3</u>
<u>Presentaciones comerciales en Argentina:</u>	<u>3</u>
<u>Bibliografía:</u>	<u>5</u>

Introducción:

Entre Abril y Mayo del corriente año, varios medios y agencias regulatorias de medicamentos publicaron artículos donde alertan sobre los riesgos de tromboembolismo venoso asociados a la utilización de medicamentos con DROSPIRENONA como co-principio activo en su formulación.

La *drosipirenona* es un progestágeno sintético y análogo de la espironolactona con propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides.

Las presentaciones más nuevas de medicamentos con *drosipirenona*, considerado progestágeno de cuarta generación, podrían conllevar un riesgo más elevado de coágulos que los de segunda o tercera generación.

La terapia combinada de estrógenos y progestágenos ha sido diseñada para aumentar la adherencia al tratamiento en mujeres que utilizan terapia de reemplazo hormonal. Es decir, se utiliza asociada a estrógenos para tratar síntomas vasomotores, moderados a severos, en mujeres menopáusicas. También, se utiliza como contraceptivo en asociaciones con etinilestradiol. El efecto antimineralocorticoide de este fármaco minimiza la retención de sal y agua y, por lo tanto, el aumento de peso.

Estudios publicados en abril de 2011, por el British Medical Journal, informan que las mujeres en tratamiento con drosipirenona, presentaron entre el doble y el triple del riesgo de coágulos, frente a las mujeres que tomaron pastillas que contenían levonorgestrel.

La bibliografía informa que se realizaron dos estudios, en uno de ellos participaron mujeres estadounidenses de entre 15 y 44 años que tomaron medicamentos conteniendo drosipirenona o levonorgestrel. A partir de enero de 2002 se compararon a 186 mujeres que habían sufrido un coágulo con otras 681 que no.³

Las mujeres que tomaron el medicamento más nuevo (drosipirenona) presentaron un riesgo 2,3 veces superior de presentar coágulo. El riesgo absoluto, sin embargo, siguió siendo mínimo, de 30,8 por cien mil entre las que tomaron drosipirenona, frente a 12,5 por cien mil entre las que tomaron levonorgestrel.

El otro estudio examinó a mujeres de edad similar en el Reino Unido y halló un riesgo tres veces superior de coágulos entre las mujeres que tomaron la versión más nueva del medicamento. Eso resultó en 23 por cien mil mujeres del grupo de drosipirenona y en 9,1 por cien mil en el grupo de levonorgestrel.⁴

La administración de este medicamento puede aumentar el riesgo de sufrir enfermedades tromboembólicas (venosas o arteriales), particularmente en pacientes hipertensas, obesas o diabéticas. El hábito de fumar, sobre todo en pacientes mayores de 35 años, asociado al tratamiento con anticonceptivos, aumenta el riesgo de trombosis arterial.

La discusión que se generó alrededor de estos medicamentos que contienen DROSPIRENONA es muy grande por lo que incluimos en este breve informe algunos aspectos de estos fármacos e información sobre su uso para poder aclarar algunas cuestiones.



DROSPIRENONA: RIESGOS ASOCIADOS A SU UTILIZACIÓN

Farmacocinética:

Absorción: Administrada por vía oral, la *drospirenona* se absorbe rápidamente y casi en su totalidad. La concentración sérica máxima se alcanza aproximadamente luego de 1 hora de haber sido administrada, logrando una biodisponibilidad absoluta de 76 – 85 %. No se ha estudiado el efecto de los alimentos en la absorción de *drospirenona*.

Distribución: La *drospirenona* se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin*, SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (*corticoid binding globulin*, CBG). Sólo del 3% al 5% de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica.

Metabolismo: La *drospirenona* se metaboliza completamente. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P-450. Según datos *in vitro*, la *drospirenona* se metaboliza en menor medida por el citocromo P-450 3A4.

Eliminación: Los niveles séricos de *drospirenona* disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La *drospirenona* no se excreta en forma inalterada y sus metabolitos se eliminan por bilis y orina en una proporción de 1,2 a 1,4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 1,7 días.

Condiciones en estado de equilibrio: Después de su administración diaria, las concentraciones séricas del fármaco aumentan dos a tres veces, alcanzando las condiciones del estado de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

Contraindicaciones:

La *drospirenona* se encuentra **contraindicada**, si la paciente:

- Tiene o ha tenido una enfermedad que afecte la circulación sanguínea, en especial aquellas relacionadas con la Trombosis (formación de coágulos) en las piernas (trombosis venosa profunda), embolismo pulmonar, infarto del miocardio.
- Presenta antecedentes de ataque isquémico transitorio (accidente cerebrovascular), dolor agudo en el pecho (angina de pecho).
- Tiene un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa.
- Presenta antecedentes de migraña acompañada de síntomas visuales o adormecimiento de cualquier parte del cuerpo.
- Padece de diabetes mellitus con compromiso vascular (lesión de vasos sanguíneos).
- Tiene insuficiencia renal severa o falla renal aguda.
- Presenta ictericia o antecedentes de enfermedad hepática severa.



DROSPIRENONA: RIESGOS ASOCIADOS A SU UTILIZACIÓN

Reacciones adversas:

El uso de este medicamento puede producir algunos efectos adversos, que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento, entre ellos:

- Acné
- Aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar
- Aumento o pérdida del vello corporal y facial.
- Cambio del peso corporal
- Cambios en la secreción vaginal
- Cefalea
- Diversos trastornos cutáneos
- Estados depresivos
- Hinchazón de pies y tobillos
- Intolerancia a los lentes de contacto
- Mareos
- Migraña
- Náuseas y vómitos
- Retención de líquidos

Se debe interrumpir el tratamiento y consultar al médico frente a los siguientes síntomas:

- Tos desacostumbrada.
- Dolor intenso en el pecho que puede alcanzar el brazo izquierdo.
- Sensación de falta de aire súbita e inexplicable.
- Cualquier dolor de cabeza o jaqueca desacostumbrada, grave o prolongada.
- Dificultad o imposibilidad para hablar.
- Cambios repentinos de la audición, sentido del gusto o el olfato.
- Mareos o desvanecimiento.
- Debilidad o adormecimiento de cualquier parte del cuerpo.
- Dolor intenso en el abdomen (repentino o continuo).
- Dolor intenso o hinchazón de cualquiera de las dos piernas.

Presentaciones comerciales en Argentina:

A continuación se presenta una Tabla con las especialidades medicinales comercializadas en Argentina y que contienen *drospirenona*. Se organizaron las presentaciones en orden creciente de dosis de *drospirenona*.



centro de información de medicamentos

DROSPIRENONA: RIESGOS ASOCIADOS A SU UTILIZACIÓN

NOMBRE COMERCIAL	DOSIS DE DROS-PIRENONA	OTROS COMPONENTES
EQUIFEM MD • ELEA	0,50 mg	Estradiol: 1 mg
ANGELIQ® • BAYER (BSP)	2 mg	Estradiol: 1 mg
EOS • INVESTI	2 mg	Estradiol: 1 mg
EQUIFEM • ELEA	2 mg	Estradiol: 1 mg
GADOFEM • GADOR	2 mg	Estradiol: 1 mg
ISIS MINI • INVESTI	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
ISIS MINI 24 • INVESTI	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
KALA MD • LABORATORIOS BERNABO	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
KALA MD 24 • LABORATORIOS BERNABO	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
KIR 28 • RAFFO	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
KIRUMELLE • RAFFO	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
MAXIMA MD • BAGO	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
MAXIMA MD 24 • BAGO	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
YASMINELLE® • BAYER	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
YAZ® • BAYER (BSP)	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
DAMSELLA • GADOR	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
DIVA • ELEA	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
DIVA TOTAL • ELEA	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
JADE MD • CRAVERI	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
JADE MD 24 • CRAVERI	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg
ISIS MINI Fe • INVESTI	3 mg	Etinil-estradiol: 0,020 mg Hierro elemental: 100 mg
JADE • CRAVERI	3 mg	Etinil-estradiol: 0,030 mg
KALA • LABORATORIOS BERNABO	3 mg	Etinil-estradiol: 0,030 mg
KIRUM • RAFFO	3 mg	Etinil-estradiol: 0,030 mg
MAXIMA • BAGO	3 mg	Etinil-estradiol: 0,030 mg
UMMA • BIOTENK	3 mg	Etinil-estradiol: 0,030 mg
YASMIN® • BAYER (BSP)	3 mg	Etinil-estradiol: 0,030 mg
DAMSEL • GADOR	3 mg	Etinil-estradiol: 0,030 mg
DIVINA • ELEA	3 mg	Etinil-estradiol: 0,030 mg
ISIS Fe • INVESTI	3 mg	Etinil-estradiol: 0,030 mg Hierro elemental: 100 mg
ISIS • INVESTI	3 mg	Etinil-estradiol: 0,030 mg



DROSPIRENONA: RIESGOS ASOCIADOS A SU UTILIZACIÓN

Bibliografía

[1] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Anticonceptivos orales que contienen drospirenona como progestágeno: riesgo de tromboembolismo venoso*. Información dirigida a profesionales sanitarios. Informe mensual Mayo 2011. [Fecha de acceso: julio de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/mayo/informe-medicamentos.htm>.

[2] Artículo por HealthDay, traducido por <http://holadoctor.com>. [Fecha de acceso: 2011-Apr-22] Disponible en: <http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=6458b32e-dcc1-4a76-8114-20ea8ef8bc65&chunkid=643740>.

[3] Jick SS, Hernandez RK. *Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data*. BMJ. 2011 Apr 21;342:d2151. doi: 10.1136/bmj.d2151. [Fecha de acceso: Agosto de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081040/pdf/bmj.d2151.pdf>.

[4] Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. [Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081041/pdf/bmj.d2139.pdf). BMJ. 2011 Apr 21;342:d2139. doi: 10.1136/bmj.d2139. [Acceso: agosto de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081041/pdf/bmj.d2139.pdf>.

[5] Alfabeta.net [Página en Internet], Alfabeta SACIFyS. Ciudad de Buenos Aires Argentina. [Fecha de acceso: Agosto de 2011], Disponible en: <http://web.alfabeta.net/main?svc=content&cmd=viewscreen&sid=mft&consulta=droga&id=2988>.