



M. ESTELA MORENO

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

TINZAPARINA:

POSIBLE AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON INSUFICIENCIA RENAL

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) está investigando el posible aumento de mortalidad en pacientes ancianos con insuficiencia renal en tratamiento con tinzaparina.

La investigación se ha iniciado tras recibir la FDA los resultados del ensayo clínico IRIS (*Innohep in Renal Insufficiency Study*), parado tras observarse un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con tinzaparina.

El ensayo clínico estaba diseñado para evaluar la seguridad de tinzaparina frente a la heparina no fraccionada en pacientes mayores de 70 años con insuficiencia renal para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar.

En el momento en el que se paró el estudio 350 pacientes habían completado los 90 días de seguimiento. Se observó un aumento de la mortalidad en el grupo en tratamiento con tinzaparina, 13% versus 5% del grupo de heparina no fraccionada. Hasta el

momento no se dispone de suficiente información para saber si la causa estuvo directamente relacionada con el tratamiento.

SE OBSERVÓ UN AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN EL GRUPO EN TRATAMIENTO CON TINZAPARINA: 13% VERSUS 5% DEL GRUPO DE HEPARINA NO FRACCIONADA

Hasta que se analicen todos los datos, la FDA recomienda valorar otras alternativas en los pacientes mayores de 70 años con insuficiencia renal para tratar la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Communication about an Ongoing Safety Review Innohep (tinzaparin sodium injection). Disponible en: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/tinzaparin.htm

TINZAPARINA

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar.
Efecto observado	<ul style="list-style-type: none"> • Posible aumento de la mortalidad en pacientes mayores de 70 años con insuficiencia renal.
Recomendaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar otras alternativas hasta que se haya analizado toda la información del estudio IRIS y se emitan las recomendaciones definitivas por parte de la FDA.



AMIODARONA MÁS SIMVASTATINA: AUMENTO DE RIESGO DE RABDOMIOLISIS

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha emitido unas recomendaciones para evitar el uso simultáneo del antiarrítmico amiodarona con el hipolipemiante simvastatina. Se ha observado que el uso concomitante de esta estatina con la amiodarona da lugar a niveles más elevados de la estatina, al poder inhibir la amiodarona su metabolismo (CYP3A4). En los pacientes con altos niveles de simvastatina se observa rabdomiolisis, que en casos muy graves puede asociarse incluso a la muerte del paciente.

La amiodarona es un antiarrítmico que se utiliza en algunos tipos de arritmias ventriculares recurrentes. La simvastatina es un inhibidor de la 3-HMGA-reductasa (3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A-reductasa), que se utiliza habitualmente en los tratamientos farmacoterapéuticos de la hipercolesterolemia.

AMIODARONA MÁS SIMVASTATINA

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarona: arritmias ventriculares recurrentes. • Simvastatina: hipolipemiante.
Mecanismo acción	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición del metabolismo del CYP3A4 por parte de amiodarona. Aumento de los niveles plasmáticos de simvastatina.
Efecto observado	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del riesgo rabdomiolisis.
Recomendaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar simvastatina a dosis inferiores a 20 mg cuando se combina con amiodarona. • Seleccionar una estatina diferente a simvastatina en aquellos pacientes en tratamiento con amiodarona o que lo vayan a iniciar.

Las estatinas presentan un riesgo de inducir rabdomiolisis, sobre todo en aquellos pacientes que presentan niveles elevados en plasma. En el caso de los pacientes en tratamiento con amiodarona y dosis superiores a 20 mg de simvastatina, presentan un riesgo incrementado de rabdomiolisis.

El mecanismo más probable por el que se produce la interacción es la inhibición que provoca la amiodarona del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y que disminuye el metabolismo de la simvastatina. Esto ocasiona un aumento de los niveles plasmáticos de la estatina y potencia el riesgo de necrosis muscular.

En los últimos cinco años la FDA ha recibido más de 50 notificaciones de casos de rabdomiolisis. En la mitad de los casos notificados los pacientes recibían amiodarona en combinación con 80 mg de simvastatina. En un 25% tomaban amiodarona en combinación con 40 mg de simvastatina y en menos del 10% se asociaba a 20 mg de simvastatina. El inicio de los síntomas de rabdomiolisis aparece en general a los dos meses desde el inicio del tratamiento concomitante con amiodarona y simvastatina.

Las recomendaciones dadas por la FDA incluyen:

- Evitar dosis superiores a 20 mg al día de simvastatina en pacientes en tratamiento con amiodarona o que comiencen tratamiento con amiodarona.
- Seleccionar una estatina diferente a la simvastatina en pacientes en tratamiento con amiodarona o que vayan a iniciarlo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

FDA. Interaction between amiodarone (marketed as Cordarone and Pacerone) and simvastatin (marketed as Zocor and generics) or simvastatin-combination products (marketed as Vytorin and Simcor): Amiodarone potentiates the risk for simvastatin-associated rabdomiolisis. FDA Drug Safety Newsletter. 2008;1(4):46-8. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_summer/toc.htm