

R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 2 N° 3

Diciembre 1.994

Indice

- 1.- ANTICONCEPTIVOS ORALES: EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES.
- 2.- RESULTADOS EN 1994 DEL PROGRAMA DE «TARJETA AMARILLA».
- 3.- ACETATO DE CIPROTERONA Y CARCINOGENESIS HEPATICA.

1.- ANTICONCEPTIVOS ORALES: EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES.

Los anticonceptivos orales (AO) constituyen un grupo farmacológico que, aparte de otras indicaciones terapéuticas, se emplea fundamentalmente en la prevención de embarazos no deseados; la experiencia acumulada con estos preparados hormonales muestra que poseen una eficacia del 99% al 100% y, en la actualidad, se considera que su empleo supone un riesgo mínimo para la salud, sobre todo tras la modificación de la composición relativa de sus componentes y tras la introducción de nuevos progestágenos.

A pesar de lo expuesto, el empleo de AO no está exento del riesgo de aparición de reacciones adversas lo que exige un mínimo control por parte del médico prescriptor.

Los AO comercializados en España asocian un estrógeno y un progestágeno en dos tipos de formulaciones: monofásicos (las dosis del estrógeno y del progestágeno asociados no varían) y trifásicos (contienen la misma dosis de estrógeno los seis primeros días y los diez últimos días, con un incremento de dosis los días centrales del ciclo o diferente cantidad de estrógeno y un incremento escalonado de la dosis del progestágeno).

REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos adversos de la contracepción hormonal oral

Dirigir la correspondencia a:
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.
Fax: 315-00-75
Tfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Tabla 1.- Reacciones adversas de los AO.

Sistema Cardiovascular <ul style="list-style-type: none">- HTA, Tromboembolismo.- Cardiopatía isquémica.- Enfermedad cerebrovascular.	Organos de los sentidos <ul style="list-style-type: none">- Agravamiento de la otosclerosis.- Intolerancia lentes de contacto.- Desprendimiento de retina.
Sistema nervioso Central <ul style="list-style-type: none">- Cefalea, Trastornos extrapiramidales.- Epileptogenicidad.- Trastornos afectivos (depresión).	Piel y Anejos cutáneos <ul style="list-style-type: none">- Pigmentación cara.- Cloasma.- Acné, seborrea, prurito.- Herpes gestacional.- Porfiria cutánea tarda.- Alopecia, hirsutismo.- Condiloma acuminado- Pitiriasis liquenoide
Sistema Endocrino-metabólico <ul style="list-style-type: none">- Hiperinsulinismo; menor tolerancia a la glucosa.- Hipertrigliceridemia, Hiperprolactinemia.- Aumento (más raro, disminución) de peso.	Sistema Inmunológico <ul style="list-style-type: none">- Mayor incidencia de algunas infecciones.- Hipoinmunoglobulinemia transitoria.- Artritis reumatoide, artralgia y mialgia.- Lupus eritematoso diseminado.
Aparato Digestivo <ul style="list-style-type: none">- Hipertrofia gingival, alteración composición saliva.- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.- Enfermedad de Crohn, pancreatitis aguda.- Hipertransaminasemia, ictericia colestática, coledolitiasis.	Aparato Genital <ul style="list-style-type: none">- Turgencia y malestar mamario.- Candidiasis vaginal.- Sangrado intermenstrual (spotting).- Amenorrea y galactorrea post-retirada.- Hemorragia de ruptura.
Producción de tumores <ul style="list-style-type: none">- Tumores hepáticos benignos.- Cáncer de cérvix, cáncer de mama.	
Sangre <ul style="list-style-type: none">- Estado de hipercoagulabilidad.	

están relacionados con la actividad estrógenica y/o progestágena de sus componentes. La mayor parte de los datos sobre los efectos adversos se han obtenido de forma retrospectiva sin controles apropiados, y a partir de estudios con preparados antiguos que contenían cantidades de estrógeno y progestágeno mayores que las empleadas en la actualidad, existiendo todavía pocos estudios prospectivos bien controlados con los AO modernos.

En general, los AO pueden ocasionar una serie de efectos secundarios leves, en muchos casos transitorios, siendo menos frecuentes los efectos adversos graves. Hoy se considera que las enfermedades cardiovasculares plantean el principal problema de los AO, a lo que podría añadirse su posible relación con la producción de determinados tumores.

En la **tabla 1** se enumeran las reacciones adversas a que pueden dar lugar los AO, teniendo en cuenta que muchas de ellas son muy raras y que se observaron con los primeros preparados hormonales; en este sentido, el porcentaje de reacciones adversas de los actuales AO es menor.

I. Efectos secundarios leves: Son frecuentes pero no obligan, por lo general, a abandonar la medicación y, en muchas ocasiones, son transitorios. Entre ellos podemos incluir los siguientes:

- Náuseas y vómitos, sobre todo en los primeros ciclos de tratamiento.
- Aumento de turgencia de las mamas y mastodinia en general bien toleradas.

- Cefaleas, que suelen ser ligeras y transitorias aunque los AO pueden incrementar la frecuencia o severidad de las cefaleas (migraña) en mujeres que las padecían previamente.

- Aumento de peso, usualmente menor a 2 kg y durante los seis primeros meses de empleo.

- El sangrado intermenstrual («spotting») y la hemorragia de ruptura (hemorragia menstrual irregular) son más frecuentes durante los primeros ciclos y con preparados de bajas dosis.

- Retraso, tras la suspensión de los AO, en la restauración de menstruaciones normales que no suele pasar de semanas. Sin embargo, en raras ocasiones se han producido amenorreas de varios años junto a galactorrea.

- Predisposición a la candidiasis vaginal por las modificaciones del medio vaginal ocasionadas por los gestágenos.

- Lesiones dermatológicas, sobre todo de tipo eczematoso. En tratamientos prolongados, puede aparecer cloasma (máculas parduzcas en la cara). Las lesiones de tipo androgénico son más raras (acné, seborrea, hirsutismo).

II. Complicaciones cardiovasculares. El riesgo de enfermedades cardiovasculares es el principal problema asociado al empleo de AO; los mecanismos implicados en este aumento de riesgo son derivados de la acción de ambos componentes aunque especialmente del estrogénico, sobre el metabolismo glucídico y lipídico, el sistema hemostático y la tensión arterial.

Metabolismo glucídico.- Puede producirse un estado de hiperinsulinismo (relacionado con el potencial androgénico del gestágeno combinado). Los actuales gestágenos no parecen modificar los niveles plasmáticos de glucosa e insulina ni alterar la respuesta de la insulina a los test de estimulación.

Metabolismo lipídico.- En general, todos los AO inducen una hipertrigliceridemia. Los estrógenos ejercen un efecto neto positivo sobre el metabolismo lipídico aumentando los niveles séricos de HDL y VLDL y reduciendo los de colesterol-LDL. Los gestágenos, por su parte, poseen un efecto contrario, aunque los gestágenos de última generación no modifican las concentraciones de LDL y aumentan significativamente las de HDL.

Sistema hemostático.- Los estrógenos inducen un incremento dosis-dependiente de los factores V, VII, VIII, IX, X, del fibrinógeno, del plasminógeno y de la agregación plaquetaria junto con una reducción de la antitrombina III; todo ello favorece un estado de hipercoagulabilidad. Con los AO actuales estos cambios se encuentran dentro de los valores de la normalidad.

Las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la toma de anticonceptivos orales son:

Hipertensión arterial.- Se ha observado hipertensión arterial en un 5% de las usuarias de AO aunque, en general, dicha reacción revierte a los pocos meses de haber interrumpido la medicación. Se estima que la tensión diastólica es superior a 90 mmHg en un 4% de las usuarias de AO, prevalencia dos veces superior a la que presentan mujeres que no utilizan este tipo de contracepción.

En la patogénesis de esta reacción se implican un aumento en la actividad de la renina plasmática, alteraciones del metabolismo de las catecolaminas, aumento del gasto cardíaco y un incremento en la producción de angiotensina y aldosterona.

Enfermedad tromboembólica.- Los resultados de los estudios de casos y controles y de cohortes realizados hasta la fecha sugieren que el uso de AO puede, en algunas usuarias,

promover la formación de trombosis venosas profundas (TVP). Los casos clínicos de TVP parecen ser dosis-dependientes, en especial, respecto al componente estrógeno. Con los actuales AO, el riesgo aumentado de TVP, de existir, es mínimo en no fumadoras, independientemente de la edad.

Otras enfermedades vasculares: La **tabla 2** resume la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca y de enfermedad cerebrovascular en mujeres que nunca han tomado AO, así como el riesgo relativo que presentan las usuarias de anticonceptivos de desarrollar este tipo de patologías. Como puede observarse el riesgo relativo de presentar enfermedad vascular se duplica en las mujeres que toman AO.

Los estudios de casos y controles realizados en usuarias de AO que presentaron infarto agudo de miocardio, obtienen resultados muy similares.

En general se considera que el riesgo de presentar enfermedad vascular con el uso de AO, aumenta en aquellas mujeres con otros factores de riesgo (tabaco, edad superior a 40 años, hiperlipemia, obesidad, hipertensión arterial).

III. Producción de tumores. Con objeto de conocer si existe algún riesgo asociado a diferentes tipos de cáncer en usuarias de AO, se están llevando a cabo desde los años sesenta distintos estudios de cohorte y de casos y controles.

Existen una serie de factores (tipo, composición y duración del tratamiento anticonceptivo; edad, historial sexual y obstétrico de la paciente; edad de la paciente cuando empezó a consumir AO, etc) que dificultan la interpretación de los resultados de estos estudios; sin embargo, parecen existir evidencias de que los AO ejercen un efecto protector frente al carcinoma de ovario y de endometrio.

- **Carcinoma hepatocelular:** En una revisión, llevada a cabo por la OMS, de todos los estudios de casos y controles realizados en pacientes con carcinoma hepatocelular, el uso de AO no parece estar relacionado con la aparición de hepatocarcinoma. Sin embargo, en mujeres que han tomado AO durante más de 5 años, sí hay un ligero incremento del riesgo. Parecen existir evidencias de una relación entre el empleo de AO y la inducción de tumores hepáticos benignos (adenomas, hiperplasia nodular focal).

- **Displasia, neoplasia «in situ» y neoplasia invasora de cuello uterino:** Los resultados de estudios de cohorte y de casos y controles realizados hasta la fecha indican que las usuarias de AO tienen mayor riesgo de desarrollar displasia, neoplasia «in situ» y neoplasia invasora de cuello uterino. Dicho riesgo parece, además, estar incrementado en aquellas mujeres que utilizan AO durante largos periodos de tiempo.

Otros factores de riesgo detectados en estos estudios son los hábitos sexuales de las usuarias y, en menor medida, el hábito tabáquico.

- **Cáncer de mama:** no existe acuerdo entre los diferentes

Tabla 2.- Incidencia de enfermedad vascular en los estudios de cohorte realizados con AO.

Estudio	Casos/1000 mujeres/año que no han utilizado AO	Riesgo relativo en usuarias de AO
<i>Iaquemia coronaria</i>		
RCGP	0.54	1.4
Walnut Creek	0.79	1.4
<i>Infarto agudo miocardio</i>		
RCGP	0.15	2.0
Walnut Creek	0.23	1.1
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>		
RCGP	0.20	3.1
Oxford-FPA	0.18	2.2
Walnut Creek	0.28	3.4

* Adaptada de La Vecchia et al., 1990.

RCGP = Royal College General Practitioners.

investigadores; en el momento actual, y según el último informe elaborado por expertos de la OMS, no parece existir una relación entre los AO y riesgo de cáncer de mama pero puede encontrarse una débil asociación entre el uso prolongado de AO y cáncer de mama diagnosticado antes de los 36 años, e incluso, antes de los 45 años de edad.

- Melanoma: Con el fin de descartar una posible relación entre la utilización de AO y la aparición de melanoma, se han realizado desde los años setenta, más de diez estudios de casos y controles, sin que se haya encontrado relación entre la utilización de AO y la aparición de melanoma. Las mismas conclusiones obtiene un meta-análisis de los estudios de cohorte realizados hasta la fecha. Sin embargo, los resultados de los estudios de cohorte deben tomarse con cautela ya que fueron diseñados con el objetivo principal de detectar otro tipo de patologías, y no se recogieron factores de riesgo relacionados con la aparición de melanoma.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Existe una gran cantidad de interacciones descritas en la literatura entre los AO y otros fármacos, aunque son pocos los casos en los que dichas interacciones llegan a tener repercusión clínica.

Los diferentes fármacos que pueden interactuar con los AO se enumeran en la **tabla 3**; en resumen, las interacciones pueden dividirse en cuatro grupos:

1º- Aquéllas que producen una reducción de la eficacia de

los AO y causan hemorragia de ruptura o, en casos extremos, embarazo; principalmente se producen por inducción del metabolismo hepático de los AO (griseofulvina, rifampicina, anticonvulsivantes) o por interferir la circulación enterohepática (algunos antibióticos).

2º- Aquéllas que aumentan los niveles séricos del componente estrogénico de los AO; este es el caso del ácido ascórbico y del paracetamol que elevan los niveles plasmáticos de los AO al competir con su sulfatación intestinal y de los antifúngicos imidazólicos (excepto fluconazol) que inhiben el metabolismo hepático (citocromo P450) del estrógeno.

3º- Aquéllas en las cuales el componente estrogénico de los AO inhibe el metabolismo de fármacos que son oxidados por el sistema microsomal hepático. Este tipo de interacción conlleva un aumento de la concentración plasmática de algunas benzodiazepinas, β -bloqueantes, ciclosporina, vitamina D, vitamina A, xantinas y corticoides. Como muestra la **tabla 3** sólo en el caso de las benzodiazepinas, ciclosporina y propranolol este tipo de interacción llega a tener repercusión clínica.

4º- Por último, aquéllas en las que se produce una reducción de los niveles séricos de otros fármacos al inducir los AO su metabolismo hepático; tal es el caso de algunas benzodiazepinas que son glucuronizadas en el hígado y del paracetamol. En la actualidad, la repercusión clínica de dichas interacciones es desconocida.

Tabla 3.- Interacciones de los AO.

1.- Efecto de diferentes fármacos sobre la concentración plasmática y/o la eficacia de los AO.

1.1.- Reduciéndola:

- **Antiácidos.**
- **Antimicrobianos:** Griseofulvina, Rifampicina, Metronidazol, Penicilinas, Tetraciclinas.
- **Anticonvulsivantes:** Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona y Etosuximida.
- **Fármacos psicoactivos:** Benzodiazepinas, Meprobamato, Antidepresivos tricíclicos.
- Purgantes.

1.2.- Incrementándola:

- Acido ascórbico.
- Imidazoles (excepto fluconazol).
- Paracetamol.

2.- Efecto de los AO sobre la concentración plasmática y/o actividad de otros fármacos.

2.1.- Reduciéndola:

- Clofibrato¹
- Lorazepam¹
- Morfina¹
- Oxazepam¹
- Paracetamol¹
- Temazepam¹

2.2.- Incrementándola:

- | | | |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| - Alprazolam ² | - Corticoesteroides ¹ | - Propranolol ² |
| - Aminopirina ³ | - Diazepam ² | - Retinol ¹ |
| - Antipirina ³ | - Imipramina ¹ | - Teofilina ¹ |
| - Cafeína ¹ | - Metoprolol ¹ | - Triazolam ² |
| - Ciclosporina ² | - Nitrazepam ² | - Vitamina D ¹ |
| - Clordiazepóxido ² | - Oxprenolol ³ | |

(1) Efecto clínico desconocido.

(2) Con efecto clínico.

(3) Sin efecto clínico.

CONCLUSION.

Con los actuales AO el porcentaje de reacciones adversas graves es reducido y, por otro lado, se ha demostrado que conllevan una serie de efectos beneficiosos, como la reducción de los síntomas menstruales (dismenorrea, menorragia y, en ocasiones, tensión premenstrual) y la protección frente al desarrollo de enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, fibroadenomas y quistes mamarios, quistes ováricos y cáncer de endometrio y de ovario.

Sin embargo, para su prescripción hay que valorar siempre la relación beneficio/riesgo, considerar qué situaciones contraindican su empleo y aquéllas que requieren mayor precaución en su utilización.

BIBLIOGRAFIA

- Burkman RT., Jr. Noncontraceptive effects of hormonal contraceptives: Bone mass, sexually transmitted disease and pelvic inflammatory disease, cardiovascular disease, menstrual function, and future fertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170 (suppl. 5,II): 1569-1575.
- Calaf J., Espinos JJ., Esteban-Castellvi C. La contracepción hormonal. Presente y futuro. *JANO.* 1994; 1079:51-64.
- De Cremoux P. Sex hormones. En: Duker MNG., ed. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 12th Ed. Amsterdam: Elsevier, 1992; 1022-1050.
- Fraser IS. Contraceptive choice for women with «risk factors». *Drug Safety.* 1993; 8:271-279.

- Godsland IF., Crook D. Update on the metabolic effects of steroidal contraceptives and their relationship to the cardiovascular disease risk. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170 (suppl.5,II):1528-1536.
- Haramburu F. Hormonal contraceptives. En: Duker MNG., ed. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 12th Ed. Amsterdam: Elsevier, 1992; 995-1021.
- Hormonal Contraceptives. En: Reynolds JEF., ed. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 31th Ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993; 1171-1178.
- La Vecchia C., Franceschi S., Bruzzi P., Parazzini F. and Boyle P. The relationship between oral contraceptive use, cancer and vascular disease. *Drug Safety.* 1990; 5(6):436-446.
- Murad F., Haynes RC. Anticonceptivos orales. En: Goodman y Gilman, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 9ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 1992; 1357-1366.
- Pancorbo MA. Actualización en el manejo de anticonceptivos hormonales orales. *Farmacoterapia.* 1994; 2:173-183.
- Samsioe G. Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170(suppl.5,II):1523-1527.
- Sbialy G., Haseltine F., Alexander NJ., Burnhill M. Introduction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170(suppl.5,II):1483-1484.
- Shenfield GM. Oral contraceptives: Are drug interactions of clinical significance?. *Drug Safety.* 1993; 9:21-37.
- Tubblefield PG. Menstrual impact of contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170(suppl.5,II):1513-1522.

Anticonceptivos comercializados en España: Monofásicos a dosis altas: Lyndiol 2.5®, Neo-Lyndiol®, Ovoplex®, Neogynona®, Eugynon®. Monofásicos a dosis bajas: Ovovesta Micro®, Diane 35®, Microgynon®, Ovoplex 3(W)150®, Microdiol®, Gynovin®, Minulet®, Trifásicos: Triagynon®, Triciclor®.

2.- RESULTADOS EN 1994 DEL PROGRAMA DE «TARJETA AMARILLA».

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos a través del programa de tarjeta amarilla pretende detectar efectos adversos que por su baja frecuencia no se han observado durante la fase de investigación del medicamento, pero que por su gravedad pueden determinar una modificación en las condiciones de uso de éste. Además, este sistema también permite tener información de los efectos de los medicamentos en poblaciones específicas (niños, ancianos, embarazadas) y en poblaciones con características particulares (hepatopatías, insuficiencia renal, tratamientos concomitantes), por lo que tiene interés comunicar sospechas de reacciones adversas ya conocidas para los medicamentos, pero que pueden manifestarse con más frecuencia en grupos de población concretos.

No existe ningún tipo de estudio que por sí solo sea capaz de aportar la información necesaria para evaluar el riesgo asociado al uso de un medicamento en un paciente con unas condiciones específicas. Cada tipo de estudio aporta una información complementaria para evaluar un problema. El sistema de notificación espontánea busca fundamentalmente generar señales de alerta.

Para que el programa consiga este objetivo es imprescindible que el médico, al diagnosticar un cuadro clínico en un paciente, relacione su aparición con el tratamiento, y

además, que esa información se comunique, de forma que aunque un único caso no sea suficiente para determinar su relevancia, la acumulación de casos de distinta procedencia permita generar una señal de alerta.

Como parte de nuestro compromiso de mantener informados a los profesionales sanitarios sobre el funcionamiento

Figura 1.- Distribución de tarjetas amarillas por áreas sanitarias en la Comunidad de Madrid.

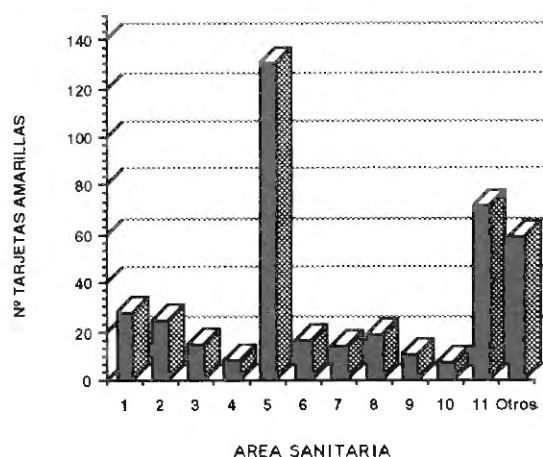
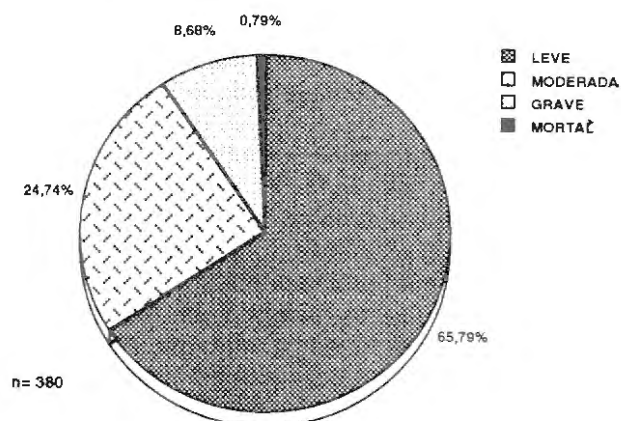


Figura 2.- Distribución de tarjetas amarillas por gravedad.



to y resultados del Programa, a continuación comentamos los resultados obtenidos este año.

Durante este año han colaborado 215 notificadores, de ellos 36 habían notificado durante el año anterior. Se han recibido 403 notificaciones, de ellas 23 se han anulado por información insuficiente para evaluar la relación de causalidad. El porcentaje de notificaciones se ha incrementado en un 26% respecto al año anterior, lo que significa un aumento en la tasa de notificación de un 6 a un 8 por 100 000 habitantes y año. El incremento en el número de notificaciones se distribuye en todas las áreas, manteniéndose las altas tasas del área 5, seguida del área 11 (Figura 1).

En la base de datos FEDRA se han introducido 380 notificaciones en las que se han comunicado 624 sospechas

Tabla 1.- Grupos terapéuticos asociados con las reacciones adversas.

GR. TERAPEUTICO	FRECUENCIA	%
Antiinfecciosos	111	26.7
Cardiovascular	73	17.5
Nervioso	64	15.4
Digestivo / Metabolismo	42	10.1
Locomotor	39	9.4
Respiratorio	28	6.7
Sangre-Hematopoyéticos	25	6.0
Varios	15	3.6
Genito-urinario	7	1.7
Antineoplásicos	4	1.0
Terapia Hormonal	3	0.7
Antiparasitarios	3	0.7
Dermatología	1	0.2
Organos de los sentidos	1	0.2
TOTAL	416	100
NO CLASIFICADOS	63	

Tabla 2.- Distribución por órganos.

ORGANO	NUMERO	%
SNC-SNP-Psiquiátrico	88	19.6
Piel	87	19.3
Gastrointestinal-Hepático	84	18.7
General	55	12.2
Hematológico	22	4.9
Respiratorio	20	4.4
Cardiovascular	17	3.8
Genito-urinario	15	3.3
Mecanismo de Resistencia	15	3.3
Musculo-esquelético	14	3.1
Endocrino-metabólico	11	2.4
Sentidos especiales	11	2.4
Locales	9	2.0
Neoplasia	2	0.4

de reacciones adversas atribuidas a 479 fármacos.

Un 66% de las notificaciones han sido enviadas desde el medio extrahospitalario y un 34 % desde el intrahospitalario. El origen ha partido de médicos generales en un 48% y especialistas en un 41%, en un menor porcentaje han contribuido farmacéuticos y diplomados en enfermería.

Un 65.8% de las notificaciones recibidas se han evaluado como leves, un 24.7% como moderadas, un 8.7% graves y en 3 notificaciones el desenlace ha sido mortal (Figura 2).

El porcentaje global de comunicación de notificaciones durante este año es ligeramente superior en mujeres (56%) que en hombres. Sólo en el grupo de edad de 50 a 64 años, las notificaciones del sexo femenino son claramente superiores a las del sexo masculino (Figura 3).

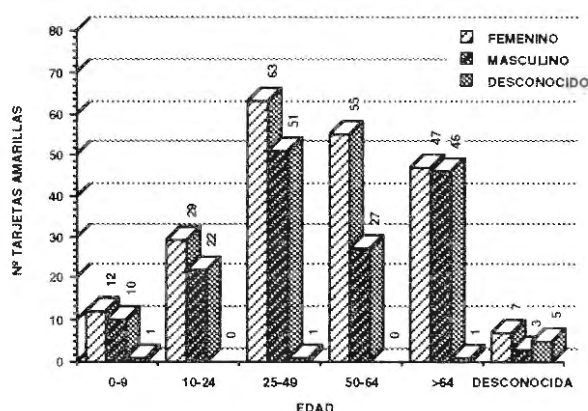
En el intervalo de edad de 25 a 49 años se recibe el mayor número de notificaciones.

En la tabla 1 aparecen los grupos farmacológicos para los que se comunican con más frecuencia reacciones adversas.

El grupo terapéutico que aparece en primer lugar son los antiinfecciosos, 39 de las notificaciones recibidas con este grupo corresponden a distintos tipos de vacunas. Los síntomas comunicados con más frecuencia se localizan a nivel gastrointestinal-hepático, cutáneo y general. Entre los síntomas moderados y graves comunicados están agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anafilaxia y síndrome de Stevens Johnson.

El segundo grupo farmacológico que aparece en la tabla es el cardiovascular. Los síntomas comunicados con más frecuencia son impotencia, cefalea y tos. Entre los síntomas moderados y graves comunicados están hepatitis colostática, fotofobia, broncoespasmo, agranulocitosis, temblor,

Figura 3.- Distribución de notificaciones por grupo de edad y sexo.



necrosis epidérmica y neuropatía.

Con el grupo de fármacos que actúa a nivel del sistema nervioso central se comunican síntomas moderados-graves con más frecuencia que con otros grupos farmacológicos. Destacan hepatitis colestática, ángor, agitación, síndrome neuroléptico maligno, púrpura, broncoespasmo, trastornos extrapiramidales, eritema multiforme, gastritis hemorrágica y reacciones alérgicas.

En la **tabla 2** aparecen los órganos para los que se ha notificado al menos un síntoma en las tarjetas amarillas evaluadas.

Los grupos terapéuticos para los que se comunican con más frecuencia reacciones cutáneas son analgésicos, antiinflamatorios y antibióticos sistémicos, seguidos de combinaciones de antigripales y antitusígenos.

En los síntomas a nivel de sistema nervioso central periférico y psiquiátrico, los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados son el grupo de antipsicóticos-benzodiazepinas y los hipocolesterolemiantes.

Los síntomas comunicados con más frecuencia aparecen en la **tabla 3**.

Tabla 3.- Síntomas comunicados con más frecuencia.

REACCION	FRECUENCIA	%
Erupción Eritematosa	25	4.0
Urticaria	24	3.8
Prurito	22	3.5
Diarrea	20	3.2
Abdomen, dolor	15	2.4
Cefalea	15	2.4
Abscesos locales*	14	2.2
Fiebre	14	2.2
Náuseas	14	2.2
Insomnio	12	1.9

* En el lugar de inyección de las vacunas.

3.- ACETATO DE CIPROTERONA Y CARCINOGENESIS HEPATICA.

Ocasionalmente se difunden, a través de la prensa no especializada, noticias sobre seguridad de medicamentos que, al no analizar globalmente el tema crean una situación de desconcierto entre los médicos prescriptores y los usuarios de la medicación. El último ejemplo ha sido la alarma sobre el riesgo de carcinogénesis hepática asociado con acetato de ciproterona, basado en los resultados de actividad genotóxica, con alteración de la reparación del DNA, observada en cultivos «in vitro» con hepatocitos humanos. Lo novedoso de este estudio reside en la reproducción en un modelo experimental de hepatocitos humanos de la actividad mitogénica que ya se había observado hace unos años en cultivos de hepatocitos de rata; también se conoce desde hace más de una década, que el acetato de ciproterona es capaz de incrementar, en ratas, la tasa de crecimiento de tumores. Por tanto, la cuestión está en dilucidar si la información de este estudio tiene relevancia suficiente para modificar las pautas de utilización de este principio activo en sus indicaciones de uso. Para responder a esta pregunta debe evaluarse, además, la información epidemiológica, ya que se trata de un principio activo con muchos años de comercialización, utilizado por una población amplia; y tratar de cuantificar tanto el riesgo de carcinogénesis hepática

como el de otros riesgos de este fármaco y ponerlos en relación con los beneficios esperados de su tratamiento.

El acetato de ciproterona tiene actividad progestágena y antiandrogénica. Está indicado fundamentalmente, en dos poblaciones con características muy diferentes. Una son pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata, que lo utilizan a dosis elevadas. La otra son mujeres jóvenes sanas que lo toman, generalmente a dosis más bajas, solo o en combinación con etinilestradiol, para el tratamiento de síntomas de androgenización (hirsutismo, acné) o como anticonceptivo, cuando presentan asociados los síntomas anteriores.

Durante el tratamiento con acetato de ciproterona se han descrito varios casos de hepatitis, algunos de ellos fulminantes, generalmente en pacientes con carcinoma de próstata. Recientemente se han publicado tres casos de hepatocarcinoma en mujeres jóvenes que estaban o habían estado en tratamiento con acetato de ciproterona a dosis superiores a 100 mg/d de 3 a 9 años. Anteriormente se había descrito un caso en un paciente con carcinoma de próstata. No existe hasta el momento ningún estudio epidemiológico

sobre el riesgo de neoplasia hepática asociada al uso de acetato de ciproterona.

El elevado consumo de las especialidades que contienen acetato de ciproterona 2 mg y etinilestradiol 0.35 mg sugiere que un alto porcentaje de usuarias son mujeres que las utilizan como anticonceptivo. Por tanto, tiene interés comentar los estudios de casos y controles realizados durante los años 80, sobre el riesgo de carcinoma hepatocelular asociado al uso de anticonceptivos hormonales orales; aunque estos estudios no analizan el riesgo individual de cada tipo de combinación de anticonceptivo hormonal utilizado, ni la presencia de otros factores de riesgo para el desarrollo de neoplasia hepática.

Aunque el número de pacientes incluidas en los estudios es pequeño, en cinco estudios, de siete, realizados en poblaciones con bajo riesgo de aparición de hepatocarcinoma, se encontró un incremento del riesgo de aparición de esta patología cuando se utilizaban los anticonceptivos durante más de 5-8 años.

La repercusión sanitaria del aumento del riesgo de aparición de una enfermedad asociado a un medicamento va a depender de la amplitud de población tratada, de la incidencia o prevalencia basal de la enfermedad y de la morbimortalidad del proceso. La incidencia de cáncer primario de hígado es extremadamente baja en mujeres de países desarrollados, por lo que un incremento del riesgo asociado al uso de anticonceptivos dará lugar a la aparición de un número absoluto de casos bajo. Por tanto, en el momento de prescri-

bir un anticonceptivo, habría que considerar en primer lugar el incremento del riesgo de enfermedades de alta prevalencia, como las cardiovasculares y los cánceres de mama y cuello de útero, para las que la existencia de una tasa de riesgo similar a la del hepatocarcinoma, daría lugar a la aparición de un mayor número de casos con dichas patologías.

Y, por supuesto, tener en cuenta los beneficios de la indicación para la que se utilizan, así como los beneficios secundarios observados en estudios epidemiológicos de prevención de cáncer de ovario, que tiene una elevada prevalencia y mal pronóstico, y de cáncer de endometrio.

Las consideraciones anteriores están basadas en la información de estudios con anticonceptivos que contienen combinaciones de estrógenos y progestágenos derivados de la testosterona. Sin embargo, la especialidad Diane-35 además de etinilestradiol contiene acetato de ciproterona, un derivado de la progesterona, que además de su acción progestágena tiene acción antiandrogénica. Esta diferencia en su estructura y actividad podría ser causa de un balance beneficio-riesgo diferente al de otras combinaciones de anticonceptivos; por lo que sólo debe utilizarse en sus indicaciones de uso recomendadas, es decir, cuando existan síntomas de androgenización y en la anticoncepción con estos síntomas asociados.

El tema del riesgo de carcinogénesis hepática y acetato de ciproterona será tratado en las próximas reuniones del Comité de Seguridad de Medicamentos Europeo y en la Comisión Nacional de Farmacovigilancia.

Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dra. Mercedes Francés Foz, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dr. Antonio García García, Dr. L. Emilio García Pérez, Dr. Carlos Govantes Estesio, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. María Mendoza Rivera, Dr. Jesús de Rosendo González, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita, Dr. Pedro Zapater Hernández.
Secretaria de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico, Hospital La Paz).
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Area. Comunidad de Madrid).
C. Esteban Calvo (Farmacólogo Clínico, Centro de Farmacovigilancia).
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).
B. Garijo López (Farmacólogo Clínico, Dtra. Médica Laboratorios Abbott)
I. Galende Domínguez (Farmacólogo Clínico, Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).

C. Martínez Garrido (Jefa de Sección, Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal).
A. Gil Aguado (Jefe de Sección, Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz).
I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico, Hospital Clínico San Carlos).



Dirección General de Farmacia
y Productos Sanitarios
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos