

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: Dukes 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: Dukes 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.
 - Sbiely 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:** Ovoresta Micro®, Diane 35®, Microgynon®, Ovoplex 30/150®, Microdiol®, Gynovin®, Minulet®, **Trifásicos:** Triagynon®, Triclor®.

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.

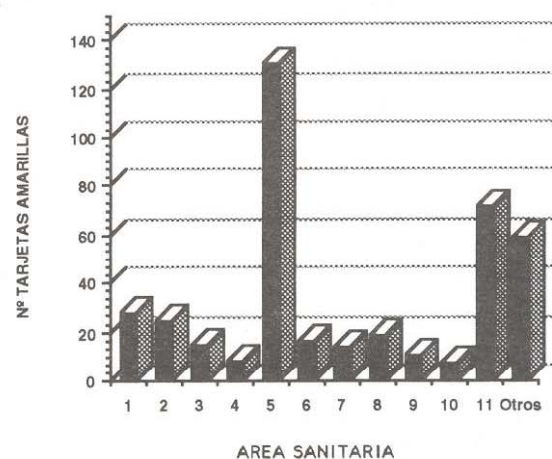
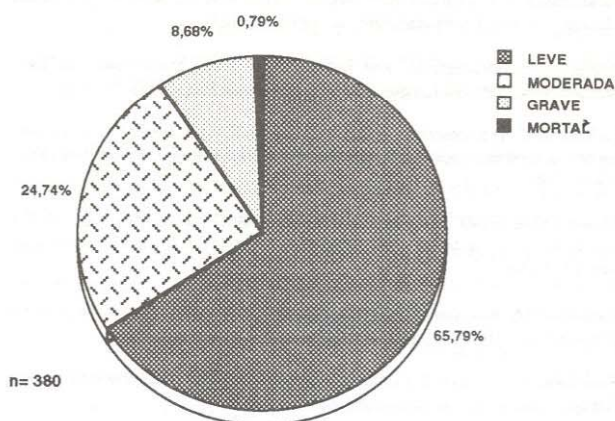


Figura 2.- Distribución de tarjetas amarillas por gravedad.



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).

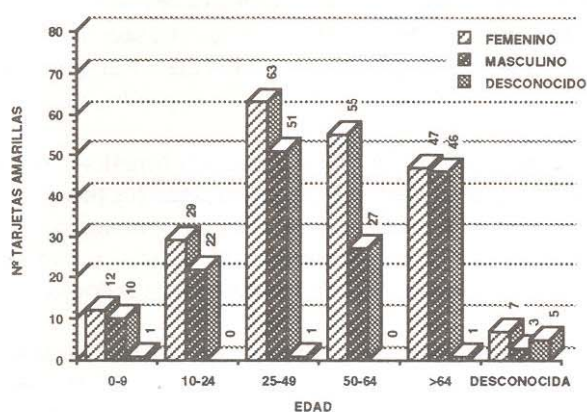
En el intervalo de edad de 25 a 49 años se recibe el mayor número de notificaciones.

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