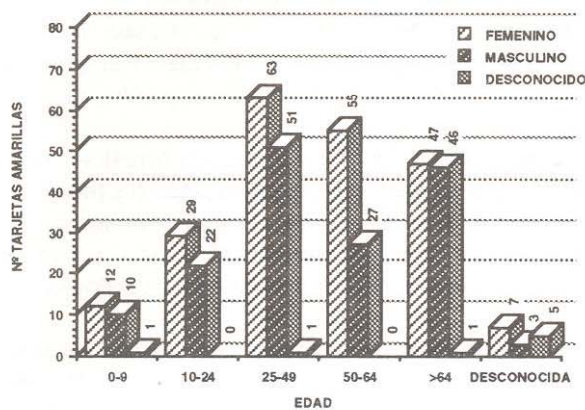


Figura 3.- Distribución de notificaciones por grupo de edad y sexo.



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 Estesó, 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.
Secretaría 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 Área, 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