

Embarazos ectópicos con dispositivos intrauterinos de plástico con progestágeno

Las vacunas y los anticonceptivos se consideran medicamentos muy eficaces, así que los casos de falta de eficacia son poco esperados y deben ser notificados como sospechas de reacciones adversas¹.

En el caso de los dispositivos intrauterinos, los de cobre entran dentro de la legislación de productos sanitarios y los incidentes que ocurren con su uso deben notificarse al sistema de vigilancia de productos sanitarios².

Los dispositivos intrauterinos de plástico con progestágenos son sin embargo medicamentos y todas las sospechas de reacciones adversas, incluidas las faltas de eficacia, deben ser notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia³.

En el momento actual en España hay tres dispositivos que contienen levonorgestrel que se diferencian, entre otras cosas, en la cantidad total de levonorgestrel y en la dosis diaria que liberan (Tabla 1). En la figura 1 aparecen los tres dispositivos y en el documento de información sobre prevención de riesgos de Kyleena[®], autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, aparecen las imágenes radiológicas y ecográficas de los tres dispositivos⁴.

El uso de dispositivos intrauterinos incrementa el riesgo de embarazo tubárico frente al uso de anticonceptivos orales RR=3,8, (IC95%1,5-9,9), frente al uso de métodos de barrera RR=3,6 (IC 95% 1,6-8,1) y es inferior que el riesgo de métodos que no utilizan ningún método anticonceptivo RR = 0,2 (IC95% 0,1-0,4)⁵.

Un estudio encontró que el riesgo de embarazo ectópico era superior en dispositivos con progestágenos que en dispositivos de cobre, en este estudio la OR es de 2,5 (IC95% 0,9-6,7) y según sus autores el mecanismo sería por el efecto directo local que produce la progesterona, disminuyendo la

motilidad de las trompas. En concreto opinan que sería la otra cara de la moneda, una mayor eficacia asociada a un incremento del riesgo de que si se produce embarazo sea ectópico, el dispositivo implantado era Progestasert[®], que liberaba progesterona⁶.

Sin embargo, en un estudio de cohorte prospectivo, en nuevas usuarias de Mirena[®] frente a nuevas usuarias de distintos dispositivos intrauterinos de cobre, con una encuesta al año de la implantación y validación de los acontecimientos, en 41.001 usuarias de Mirena[®] se produjeron 7 embarazos ectópicos, de 26 embarazos que se habían producido durante el estudio, con una tasa de incidencia de embarazo ectópico de 0,02 por 100 mujeres-año (IC95% 0,01-0,03) y en las usuarias de dispositivos de cobre 14 de 92 embarazos, tasa de incidencia de 0,08 por 100 mujeres-año (IC95% 0,04-0,13). En el artículo no se especifica la situación del dispositivo en los embarazos ectópicos, aunque sí consta que de los 26 embarazos con Mirena[®], en 13 había habido expulsión y en 1 el dispositivo estaba mal colocado y en los 92 embarazos con dispositivos de cobre en 16 había habido expulsión y en 26 estaban mal colocados⁷.

En el momento actual está en marcha un estudio postautorización vinculado a la autorización de comercialización de Jaydess[®], recogido en su Plan de Gestión de Riesgos en el que se evalúa, como variable secundaria, los embarazos ectópicos en usuarias de Jaydess[®], frente a usuarias de Mirena[®] y de dispositivos de cobre⁸.

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS

Para realizar este análisis se ha definido embarazo ectópico como la presencia en una notificación de alguno de los siguientes términos del diccionario MedDRA: Embarazo ectópico (10014166), Aborto de embarazo ectópico (10066266), Embarazo ectópico bajo anticonceptivo hormonal (10073727), Embarazo ectópico con dispositivo contraceptivo (10074497), Interrupción de embarazo ectópico (10014168), Rotura de embarazo ectópico (10048407), Embarazo heterotópico (10064228).

Desde junio de 2000 hasta el 15 de septiembre de 2018 se han recibido 389 notificaciones espontáneas en las que Mirena[®], Jaydess[®] o Kyleena[®] sean sospechosos de producir una reacción adversa. En 129 (33%) ni la edad ni el grupo de edad eran conocidos. En las que sí

Tabla 1.- Comparación entre los tres medicamentos autorizados con sistemas de liberación intrauterina de levonorgestrel

	Mirena [®]	Jaydess [®]	Kyleena [®]
<i>Fecha de autorización</i>	06/06/2000	09/10/2013	03/02/2017
<i>Indicaciones autorizadas</i>	Anticoncepción. Menorragia idiopática.	Anticoncepción.	Anticoncepción.
<i>Características físicas</i>	Eje vertical radioopaco En ecografía se ven los dos extremos del eje vertical	Eje vertical radioopaco Anillo de plata	Eje vertical radioopaco Anillo de plata
<i>Levonorgestrel Dosis (tasa media de liberación)</i>	52 mg 0,02 mg /24 h	13,5 mg 0,006 mg/24h	19,5 mg 0,009 mg/24h
<i>Duración</i>	5 años	3 años	5 años

consta la edad el 50% tenían más de 35 años, en un rango de edad de 16 a 54 años.

En 349 (90%) casos la notificación llegó a través del titular de autorización de comercialización, que es el mismo para los tres medicamentos. En un caso llegó también directamente a un Centro de Farmacovigilancia además de a través del laboratorio titular de autorización de comercialización. De las notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia con estos medicamentos, el 20% han sido comunicadas desde la Comunidad de Madrid.

Se notifica un embarazo ectópico en 63 (16%) de las 389 notificaciones, el 50% de los casos en los que consta la edad tienen más de 32 años, en un rango de edad de 22 a 45 años. El 62% de los casos de embarazo ectópico se han recibido después de diciembre de 2014.

En 35 pacientes no se ha registrado ningún antecedente personal, en 20 casos se ha registrado en los antecedentes personales que el embarazo ectópico se había producido en una múltipara y en 8 en una nulípara. En ningún caso consta como antecedente un embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica y en 3 casos se ha registrado el antecedente de cesárea previa.

En 27 casos figura la indicación, en 25 es anticoncepción y en 2 hipermenorrea.

La latencia figura en 20 casos, en la mitad es superior a 359 días, en un rango de 20 días a 1460 días. No se ha notificado ningún caso con resultado de muerte para la madre, en 7 se ha considerado que la vida de la madre estuvo en peligro y en 5 se ha considerado que se ha recuperado con secuelas.

Los programas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas proporcionan un número de

casos de una reacción adversa muy superior al que proporciona cualquier estudio observacional y por supuesto los ensayos clínicos. Desde el punto de vista epidemiológico se trataría de una gran serie de casos, que es lo que conforma en realidad las bases de farmacovigilancia. Aunque el objetivo fundamental del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos es detectar nuevos riesgos, también lo es aportar conocimiento en cuanto a gravedad o nuevos posibles factores en riesgos ya conocidos. Estos numerosos casos pueden ser una fuente de información muy útil en cuanto a latencias, complicaciones o posibles poblaciones con una proporción de notificación mayor que otras.

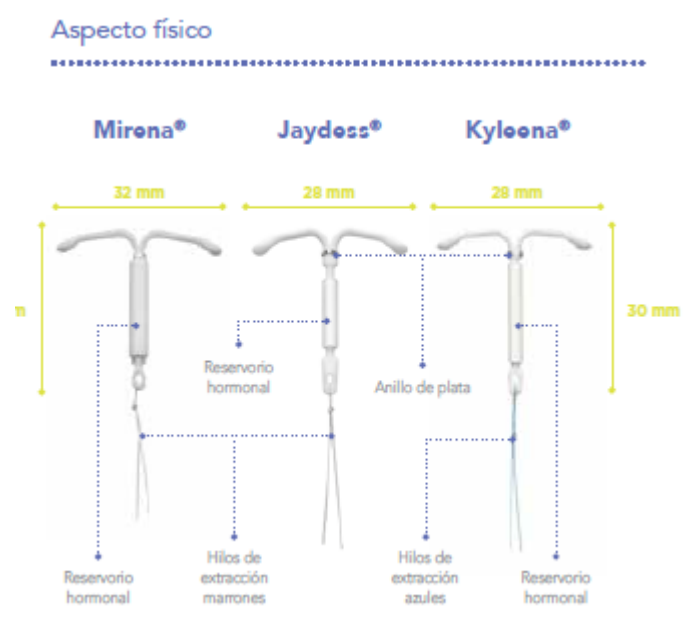
Pero para que eso se produzca es necesario mejorar la información recogida en las notificaciones y a ello podría contribuir que los ginecólogos y matronas enviaran directamente las notificaciones

al Sistema Español de Farmacovigilancia.

CONCLUSIONES

- ✓ Todos los embarazos ocurridos durante el uso de medicamentos anticonceptivos deben ser notificados al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, independientemente de la vía de administración (oral, intramuscular, transdérmica, subdérmica, vaginal o intrauterina) o de la antigüedad del medicamento.
- ✓ Es importante incluir la información que pueda ser útil a los objetivos de su posterior análisis (Tabla 2).
- ✓ Mientras no haya estudios epidemiológicos que comparen directamente a los tres dispositivos que liberan levonorgestrel, una notificación no sesgada de todos los embarazos, incluidos los ectópicos, nos ayudará a evaluar si las latencias son diferentes entre ellos, así como si se notifican más con uno que con otros en determinados tipos de

Figura 1. Comparación entre los tres dispositivos de liberación intrauterina de levonorgestrel⁴



mujeres.

- ✓ Aunque sería deseable que estas notificaciones las realizaran los ginecólogos o las matronas que han atendido a estas mujeres, no hace falta recordar que cualquier profesional sanitario que tenga conocimiento de esta reacción adversa debe notificarla y que

cualquier mujer a la que le ocurra tiene derecho a notificar su caso al Sistema Español de Farmacovigilancia.

- ✓ Aunque se trata de un riesgo conocido y poco frecuente aún quedan preguntas que responder y las notificaciones espontáneas pueden aportar información para alcanzar este objetivo.

Tabla 2.- Información relevante para evaluar una notificación de embarazo ectópico

Edad en el momento del embarazo	Antecedentes de embarazos, partos, abortos, cesárea, tratamiento previo de fertilidad
Fecha de implantación del dispositivo Fecha de la última regla Fecha del diagnóstico del embarazo ectópico	Si está en periodo de lactancia Antecedentes de cirugía ginecológica Antecedentes de infección pélvica
Localización del embarazo Tratamiento (cirugía, metotrexato...)	Medicación concomitante Cualquier otro antecedente que se considere relevante Localización del dispositivo en el momento del diagnóstico
Desenlace (pérdida de anejos, recuperación sin secuelas,...)	

Bibliografía

1. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). 28 July 2017. EMA/873138/2011 Rev 2*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/08/WC500232767.pdf
2. Vigilancia de Productos Sanitarios; Formulario de notificación de incidentes por los profesionales sanitarios (Excepto para los productos sanitarios para diagnóstico "in vitro") En <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/VigilanciaProdSan/notificar.aspx?tipo=N>
3. Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en: <https://www.notificaram.es>
4. Kyleena® levonorgestrel, sistema de liberación intrauterino. Información para el Profesional Sanitario sobre la diferenciación con Jaydess® y Mirena®. En <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/719>
5. Rossing MA et al. Current use of an intrauterine device and risk of tubal pregnancy. *Epidemiology*. 1993; 4(3):252-8.
6. Bouyer J et al. Risk factors for extrauterine pregnancy in women using an intrauterine device. *Fertility and sterility* 2000; 74 (5):899-908.
7. Heinemann K et al. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception* 2015; 91: 280–283.
8. European Active Surveillance Study of LCS12. EURAS-LCS12. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=25536>

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Azitromicina: aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas

Un ensayo clínico que investigaba el uso prolongado de azitromicina para prevenir el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) en pacientes que habían sido sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) debido a una neoplasia hematológica, ha sido interrumpido prematuramente tras observarse un aumento del riesgo de recaídas en pacientes que recibían azitromicina en comparación con aquellos que recibían placebo.

Aunque no ha podido identificarse el

mecanismo exacto, y a pesar de la ausencia de otros datos que los corroboren, los resultados de este ensayo clínico se consideran lo suficientemente sólidos como para asumir que la exposición prolongada a azitromicina después de un TCMH (uso fuera de indicación) puede estar relacionada con un mayor riesgo de recaída de neoplasias hematológicas.

Denosumab (▼Xgeva): riesgo de nuevas neoplasias primarias

Durante el análisis agrupado de cuatro ensayos de fase III realizados en pacientes con neoplasias avanzadas y afectación ósea, se observó una mayor frecuencia en el desarrollo de

nuevas neoplasias primarias en los pacientes tratados con Xgeva® (denosumab 120 mg una vez al mes) en comparación con los pacientes tratados con ácido zoledrónico (4 mg una vez al mes) durante las fases de tratamiento primario doble ciego de estos ensayos.

La incidencia acumulada de nuevas neoplasias primarias al año fue del 1,1% en los pacientes tratados con denosumab en comparación con el 0,6% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

No se observó ningún patrón que pueda relacionar el tratamiento con tipos de cáncer específicos o con neoplasias concretas.