

8



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA**

293593

**“FARMACOVIGILANCIA EN  
ANTICONCEPTIVOS ORALES”**

**TRABAJO DE SEMINARIO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**ALEJANDRA CADENA SILVA**

ASESOR: M. EN F. C. BEATRIZ DE J. MAYA MONROY



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN



VERDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:  
"Farmacovigilancia en Anticonceptivos Orales"

que presenta la pasante: Alejandra Cadena Silva,  
con número de cuenta: 9555747-8 para obtener el Título de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

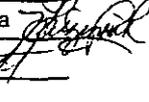
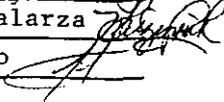
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 13 de Marzo de 2001

MODULO:

PROFESOR:

FIRMA:

<u>II</u>	<u>M.enF.C. Beatriz de J. Maya Monroy</u>	
<u>I</u>	<u>M.enF.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
<u>IV</u>	<u>M.enF.C. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	

---

## AGRADECIMIENTOS

*Al Señor:*

*Por darme la vida y darme este momento de alegría y satisfacción, por alentarme a cada momento, por dejarme reposar en ti cuando hubo tormentas, por ser mi dulce refugio, por ser mi amigo fiel que siempre ha estado conmigo para corregir mi camino, quien es mi pastor, porque no me ha faltado nada, porque tú siempre cubres mis necesidades y por cuidarme a cada paso que doy, gracias por guiarme y por permitirme culminar una meta más en mi vida, las palabras no alcanzan para decirte GRACIAS Señor por tu infinito amor.*

*A mis padres:*

*Por que siempre me han dado lo mejor, y lo mejor de lo mejor es su gran amor, el cual siempre conservaré y agradeceré. Siempre me han apoyado y se han preocupado por mí, no hubiera logrado llegar hasta aquí sin ustedes. Por sus grandes enseñanzas, porque han sido mi mejor ejemplo, por demostrarme que a base de lucha, trabajo constante y sobre todo de amor se llega a la meta, han sido unos padres con todo el significado de la palabra. Gracias por ayudarme siempre, quiero decirles que los amo y que doy gracias a Dios por haberme dado a tan excelentes PADRES.*

---

*A mis hermanos:*

*Por apoyarme en toda mi vida escolar, por consentirme yo se que lo han hecho con amor, quiero decirles que ustedes han puesto mucha parte en este logro, por que me han dado la confianza y han creído en mí, lo cual me ha sido de mucha ayuda y me ha servido para mi vida.*

*A ti Germán:*

*Porque siempre estuviste cerca de mí, por apoyarme y ayudarme durante toda esta carrera, por dejar a un lado todo y correr a auxiliarme, porque ahora puedo compartir este logro contigo. Ahora sé que a pesar de las dificultades que se tienen en el camino se puede llegar con éxito y con la satisfacción de que sabes que alguien siempre estuvo dispuesto a caminar junto a ti.  
Gracias por TODO.*

---

*A Yazid:*

*Por brindarme tu amistad, por estar cuando te llamaba, por tener el tiempo y la paciencia para escucharme y tener siempre una palabra o un gesto para hacerme sonreír, por compartir tantos momentos conmigo y preocuparte por mí, gracias "Mi hijo".*

*A Marina:*

*Por haberme ayudado en un momento importante en mi carrera, porque ahora puedo compartir este fruto contigo.*

*A la profra. Bety:*

*Por el apoyo proporcionado, por las asesorías y por el ánimo que me infundiste para que concluyera este trabajo con éxito.*

*"CAMINO A LA VIDA ES  
GUARDAR LA INSTRUCCIÓN;  
PERO QUIEN DESECHA LA  
REPRESIÓN, YERRA".*

---

## DEDICATORIA

*A MI CATIS:*

*A ti Catis que aunque me haya dolido tu partida, he descubierto que tu sigues estando en mi pensamiento y mi corazón, por eso sé que sigues presente, te dedico este logro, pues la bendición que me has dejado es ésta como siempre me lo deseaste, el éxito en todo lo que hiciera y este es uno de ellos porque lo declaraste con tu boca y se ha cumplido, a mi Catis, mi abuelita incondicional y siempre dispuesta, porque tus recuerdos siempre estarán vivos.*

*Siempre te recordaré con amor.*

# ÍNDICE

	Pág.
Introducción.....	1
Objetivos.....	3
1. Generalidades.....	4
1.1 Antecedentes históricos de la Farmacovigilancia.....	4
1.2 Definición de Farmacoepidemiología.....	5
1.3 Definición de Farmacovigilancia.....	6
1.4 Centros de Vigilancia Farmacológica.....	7
1.4.1 Centro de Farmacovigilancia en México.....	8
1.5 Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos.....	8
1.5.1 Métodos de Farmacovigilancia.....	10
1.6 Formato de notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos.....	12
1.7 Reacciones Adversas a los Medicamentos.....	15
1.7.1 Definición de Reacciones Adversas a Medicamentos.....	15
1.7.2 Características de las Reacciones Adversas a Medicamentos.....	16
1.7.3 Clasificación y descripción de las Reacciones Adversas a Medicamentos.....	16
1.7.4 Factores de riesgo del paciente para desarrollar Reacciones Adversas a Medicamentos.....	18
1.8 Anticonceptivos.....	
1.8.1 Definición de anticoncepción y los métodos utilizados.....	19
1.8.2 Anticonceptivos Orales.....	21
1.8.2.1 Tipos de preparados.....	23
1.8.3 Contribución de Latinoamérica al desarrollo de los Anticonceptivos Orales.....	25
1.8.4 Beneficios no anticonceptivos sobre la salud, asociados con el uso de Anticonceptivos Orales.....	27
1.8.5 Modo de administración de los Anticonceptivos Orales.....	29
1.8.6 Mecanismo de acción.....	30
1.8.7 Farmacocinética de las hormonas que componen los Anticonceptivos Orales (estrógeno y progesterona).....	32
1.8.8 Reacciones adversas que se pueden presentar con el uso de Anticonceptivos Orales por sistema.....	33
1.8.9 Interacciones Medicamentosas de los Anticonceptivos Orales.....	37

2. Resultados	
2.1 Reacciones adversas de Anticonceptivos Orales que han sido reportadas y están clasificadas por sistema y por tipo de cáncer.....	38
2.1.1 Sistema Cardiovascular.....	39
2.1.1.1 Trombosis Venosa.....	39
2.1.1.1.1 Posible mecanismo de la formación del trombo por el uso de Anticonceptivos Orales.....	42
2.1.1.2 Hipertensión.....	42
2.1.2 Sistema Nervioso.....	43
2.1.2.1 Migraña.....	43
2.1.3 Oftálmicos.....	44
2.1.3.1 Transtornos Oftálmicos Diversos.....	44
2.1.4 Dermatológico.....	45
2.1.4.1 Melanoma.....	45
2.1.5 Oncológicos.....	47
2.1.5.1 Neuroblastoma.....	49
2.1.5.2 Cáncer de seno.....	50
2.1.6 Endocrinometabólicos.....	51
2.1.6.1 Metabolismo de la glucosa.....	51
3. Discusión.....	53
4. Conclusiones.....	56
5. Anexos.....	57
6. Glosario.....	71
7. Bibliografía.....	76
8. Referencias de apoyo.....	81

## INTRODUCCIÓN

Una de las cuestiones más importantes en el uso racional de medicamentos es el reconocimiento de los riesgos de su utilización. Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) son comunes y constituyen uno de los mayores problemas de salud, siendo esencial el monitoreo de los medicamentos en la etapa de postcomercialización.

Los estudios de Fase IV de Farmacología Clínica o de Farmacovigilancia constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento después de su comercialización, para detectar reacciones adversas perjudiciales y, ocasionalmente, efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento.

Los farmacéuticos son los que llevan a cabo dicha vigilancia ya que son los encargados de la terapia con fármacos, en la que tienen la responsabilidad de proporcionar servicios profesionales a los pacientes que reciben medicamentos prescritos por médicos y también a los pacientes que se automedican con medicamentos de venta libre. Ninguna otra persona está capacitada de la misma forma para conocer las acciones, interacciones, efectos colaterales y componentes de tan amplio rango de medicamentos. El farmacéutico tiene una gran influencia tanto en la selección como en la administración de fármacos, también ha hecho grandes progresos para reducir los errores de medicación y prevenir las RAM.

En instituciones de asistencia sanitaria, muchos farmacéuticos participan directamente de la evaluación de nuevos fármacos para asegurar que sean incluidos en los formularios institucionales los fármacos más eficaces y menos costosos. Los farmacéuticos que ejercen en los hospitales ya son los responsables de crear procedimientos escritos para registrar y comunicar las RAM.

Sabiendo que las RAM constituyen una de las causas de muerte más importantes, y conociendo la participación que tiene el farmacéutico en el área de la farmacia clínica, se ha realizado este trabajo, con la conciencia de la gran responsabilidad que se tiene como farmacéutico de evaluar los fármacos, y para dar a conocer cómo mediante la Farmacovigilancia se podrán detectar y prevenir las importantes reacciones adversas que presentan los medicamentos de tan amplio uso entre mujeres, como son los anticonceptivos orales, debido a que, probablemente, son el medicamento de acción sistémica

más ampliamente usado con fines preventivos en la historia de la medicina, y no hay otro fármaco que se use tan consistentemente y por periodos más prolongados.

Por estas causas se dan a conocer en el siguiente trabajo las reacciones adversas reportadas en la bibliografía que se han presentado con el uso de anticonceptivos orales a nivel mundial, así como los anticonceptivos orales que tienen mayor incidencia al presentar dichas reacciones adversas, para con ello mostrar la importancia que tiene la Farmacovigilancia y la participación del equipo de salud en notificar las reacciones adversas.

## **OBJETIVOS**

1. Recopilar información bibliográfica sobre reportes de reacciones adversas de anticonceptivos orales para analizar su riesgo-beneficio.
2. Determinar cuales son las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia y que tipo de anticonceptivo oral las provoca.
3. Conocer la importancia que tiene la aplicación de la Farmacovigilancia.
4. Conocer la participación que tiene el Q.F.B en la Farmacovigilancia.

## I. GENERALIDADES

### 1.1 Antecedentes históricos de la Farmacovigilancia

Aunque los fármacos han sido usados desde que existen registros históricos, el estudio sistemático de sus efectos adversos se ha efectuado solamente durante los últimos 30 años. Inicialmente los investigadores se ocupaban de documentar la naturaleza y alcances generales del problema, pero en los últimos años el interés se ha concentrado en tipos específicos de pacientes, tipos específicos de fármacos y ambientes sanitarios específicos.

Las primeras investigaciones fueron las de Schimmel y Cluff (en los Estados Unidos), encontraron que pacientes internados sufrían reacciones adversas. La mayoría de los estudios iniciales (llevadas a cabo desde mediados de la década de 1960 hasta comienzos de la década de 1970) fueron creados como programas de monitoreo o control intensivo a corto plazo. Típicamente, los datos eran recogidos por médicos, epidemiólogos capacitados u otros trabajadores sanitarios dedicados a las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), en una serie de pacientes internados o en pacientes que ingresaban a un hospital.

Con el problema de las RAM, en Estados Unidos, el gobierno federal comenzó a apoyar programas de control de medicamentos más amplios, Programa Laborativo de Vigilancia de Medicamentos de Boston (BCDSP) y el grupo de Estudio de Medicamentos de Gainesville (GDSG). Los objetivos primarios de este programa son la detección de efectos colaterales e interacciones de medicamentos insospechadas, la cuantificación de los efectos conocidos y la evaluación del papel de los factores que influyen.

La Forma de conciencia sobre la necesidad de crear mecanismos capaces de detectar precozmente la aparición de RAM no se obtuvo hasta hace relativamente pocos años después de que sucediesen grandes catástrofes farmacológicas, como las ocurridas con un elixir de Sulfamidas y con el Stalino en años 1937 y 1954 que causaron la muerte a más de 100 pacientes en cada caso. Es el drama de la Talidomida en 1962, el que hace tomar conciencia sobre la problemática de los efectos indeseables e inesperados de los medicamentos. A partir de entonces se tiene presente que la población puede correr el riesgo de accidentes graves y/o imprevistos provocados por los medicamentos.<sup>6,17</sup>

Con la finalidad de detectar precozmente tales problemas, la decimoctava asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) manifiesta la necesidad de crear un programa para la vigilancia de la seguridad y eficacia de los medicamentos, fundándose en 1968 el Centro colaborador de la OMS en Uppsala Suecia, que es hasta la fecha el integrador de los diferentes centros nacionales para el análisis y distribución de la información.

Por lo que después en 1973 la FDA introdujo un nuevo formulario para experiencias con medicamentos para aumentar el cumplimiento con el programa de monitoreo de reacciones adversas. Este nuevo formulario recibió amplia publicidad y fue distribuido a los médicos.<sup>6</sup>

Hasta la actualidad las tareas de vigilancia las realizan enfermeras entrenadas o **farmacéuticos** capacitados, que actúan como monitores. Este sistema de monitoreo de medicamentos ha sido un recurso valioso para cuantificar la incidencia de la reacción adversa.

## **1.2 Definición de Farmacoepidemiología**

Se habla de epidemia cuando las enfermedades y sus manifestaciones aparecen con más frecuencia de lo habitual, afectando a grupos de personas que normalmente no eran afectados. Entonces la alteración de la progresión normal en que se manifiestan esas enfermedades o dolencias originan las **epidemias**.

La Farmacoepidemiología se define como la ciencia que estudia el impacto de los medicamentos en poblaciones humanas, utilizando para ello el método epidemiológico. Resulta esta actividad de la conjunción de la farmacología clínica y de la epidemiología. La primera estudia los efectos de los medicamentos en la especie humana, mientras que la epidemiología (del griego “epidemos”, “por encima del pueblo”), presta el método que le es propio y permite así conocer lo que ocurre con los medicamentos cuando son utilizados por grandes poblaciones.<sup>11</sup>

Otra definición aceptada de la Farmacoepidemiología es “la aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológicos al estudio de los efectos (benéficos y adversos) y uso de los medicamentos en poblaciones humanas”.<sup>1</sup>

La Farmacoepidemiología surge en países desarrollados donde se afrontan problemas sanitarios muy diferentes de los problemas de la mayor parte de la población mundial.

### **1.3 Definición de Farmacovigilancia**

Es toda actividad que tiende a establecer la seguridad de los insumos para la salud en la etapa de comercialización y distribución al usuario, detecta tanto los efectos benéficos como los nocivos, y se basa en la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos administrados con o sin receta.

La propuesta por la OMS la define como, “la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos”.<sup>7</sup>

Otros la definen como “al conjunto de actividades que tienen por objetivo identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas regulatorias al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público sobre estas cuestiones”.<sup>11</sup>

La Farmacovigilancia mediante la aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de las reacciones adversas de los medicamentos en la población humana, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a reacciones adversas de los medicamentos, cuando el medicamento es usado en la etapa postcomercialización (fase IV).

Los objetivos de la vigilancia farmacológica son principalmente dos:

- 1) Descubrir lo antes posible las reacciones adversas graves e inesperadas de medicamentos nuevos, reacciones hasta el momento desconocidas
- 2) Determinar la frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos, ya sean antiguos o nuevos, con el objeto de evaluar el significado clínico de las mismas

La Farmacovigilancia es un factor importante para establecer la relación beneficio/riesgo de los medicamentos.

## 1.4 Centros de Vigilancia Farmacológica

Existen cuatro clases de centros de Farmacovigilancia, de acuerdo a como lo ha establecido la Organización Mundial de la Salud:

- 1°. *Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica.* Es una institución que se ocupa de la misma en el territorio de uno o más estados miembros. Hasta el presente existen unos 20 centros nacionales, siendo los principales los de Canadá, Estados Unidos, Gran Bretaña, Holanda, República Federal de Alemania y Suecia.
- 2°. *Centros de Referencia.* Son hospitales o grupos de hospitales u otros establecimientos médicos que se ocupan de la vigilancia farmacológica en colaboración con un centro nacional y a los que se pueden someter problemas específicos.  
Los centros de referencia han de notificar al Centro Nacional la observación de reacciones adversas que se manifiestan en los pacientes.
- 3°. *Centros Especiales.* Son hospitales u otros establecimientos médicos capaces de encargarse de la vigilancia farmacológica en países que carecen de centro nacional; cumplen las funciones del mismo.
- 4°. *Centro de Vigilancia Farmacológica de la OMS.* Establecido en Ginebra esta encargado de organizar el sistema internacional de Farmacovigilancia en colaboración con los centros nacionales.  
El Centro de la OMS debe recibir la información de los centros nacionales, debe coordinarla, intercambiar ideas y enviar a su vez información a los citados centros y también a las autoridades sanitarias de los diversos países miembros.
- 5°. *Comisión Nacional de Vigilancia Farmacológica.* Aunque no explícitamente establecida por la Organización Mundial de la Salud, que se refiere a una Comisión Nacional de Reacciones Adversas, la misma tiene por función informar y aconsejar a las autoridades sanitarias respecto a las reacciones adversas a los medicamentos y también asesorar al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica.<sup>7</sup>

#### **1.4.1 Centro de Farmacovigilancia en México**

Con base en las reformas a la Ley General de Salud, el programa de reformas al Sector Salud 1995-2000 y a la descentralización de los servicios de salud, la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Insumos para la Salud (DGIS) inició las actividades de Farmacovigilancia.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), ubicado en la subdirección de Farmacopea, Farmacovigilancia y Normas de la DGIS, tiene como principal objetivo la puesta en marcha el desarrollo y asentamiento de las actividades de Farmacovigilancia.

La Farmacovigilancia en México inicia con el programa permanente de Farmacovigilancia, utiliza el sistema de **notificación** y fomenta la realización de estudios de vigilancia. <sup>11</sup>

Debido a su reciente inicio, aun no cumple con las funciones que debe tener un centro de Farmacovigilancia, puesto que las notificaciones que se reciben son pocas y no se ha fomentado, como es uno de sus objetivos, a la notificación y a los estudios de vigilancia. Por lo tanto en México no existe un desarrollo pleno en la Farmacovigilancia.

#### **1.5 Sistema de notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos**

Para poder conocer las reacciones adversas que son provocadas por los medicamentos se debe llevar un registro que es realizado por el equipo de salud, como son los farmacéuticos, por lo que deben notificar cada una de las reacciones adversas.

La **notificación** es la comunicación del profesional de la salud acerca de aquellas sospechas de reacciones no deseadas tras la administración de un medicamento o dispositivo médico, en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria. De especial interés son las reacciones adversas graves y las producidas por medicamentos de reciente introducción en el mercado, como las que se mencionan en la tabla I. <sup>11</sup>

## **SE DEBEN NOTIFICAR**

Reacciones de medicamentos de reciente introducción en terapéutica

Reacciones mortales

Reacciones que pongan en peligro la vida del paciente

Reacciones que provoquen ingreso hospitalario

Reacciones que alarguen la estancia hospitalaria

Reacciones que provoquen ausencia laboral o escolar

Reacciones que provoquen malformaciones congénitas

Reacciones que provoquen efectos irreversibles

### ***Tabla I. Reacciones que deben ser notificadas "***

El sistema de notificación consta de 4 fases:

Primera fase: Recolección de la información.

Segunda fase: Procesamiento de la información y evaluación.

Tercera fase: Interpretación de la valoración obtenida.

Cuarta fase: Retroinformación al notificador e intercambio con otros centros.

Las fuentes de información para realizar la Farmacovigilancia son de tres clases, como sigue a continuación:

- 1°. *Notificación individual, espontánea o voluntaria.* Puede tratarse de: a) informes individuales aislados enviados por médicos y odontólogos al Centro Nacional; b) informes individuales organizados, enviados por médicos agrupados en un hospital o grupos de hospitales, que pueden constituir centros de referencia.

En este método son recogidas un gran número de datos, intervienen médicos para recoger los mismos, y es un procedimiento relativamente económico.

- 2°. *Vigilancia completa o vigilancia intensiva en los hospitales.* En este caso, un grupo especial de médicos reúne sistemáticamente datos detallados de un número bien definido de pacientes que son sometidos a vigilancia intensiva. Este método comprueba el porcentaje de frecuencia de las reacciones adversas en una población, analiza los factores contribuyentes a dichas reacciones, identifica las interacciones medicamentosas, reconoce reacciones adversas previamente no reconocidas, produce y comprueba hipótesis de trabajo.

- 3°. *Vigilancia farmacológica de la población.* Consiste en coleccionar todos los datos de una comunidad, los que se obtienen de los médicos de cabecera, de los enfermos internados y externos de los hospitales, de los centros de vacunación y del registro de defunciones. Este procedimiento permite conocer la frecuencia real de las reacciones adversas y descubrir reacciones insospechadas, facilita la identificación de efectos retardados, como acción cancerogénica, teratogénica, nefropatías.<sup>7</sup>

Los responsables de realizar las notificaciones son los citados a continuación:

- Médicos
- Servicios médicos y quirúrgicos
- Todos los integrantes del equipo de salud
- Laboratorios productores de insumos para la salud

La notificación tiene carácter obligatorio para los laboratorios productores y voluntario para los integrantes del equipo de salud.

### **1.5.1 Métodos de Farmacovigilancia**

La parte más importante de la vigilancia farmacológica es la evaluación de los datos con el fin de establecer la relación de causalidad entre los medicamentos y las reacciones adversas que se han registrado. En este sentido, los métodos de vigilancia farmacológica son de dos tipos: a)descriptivos, que se aplican a la notificación individual; b)analíticos, que se aplican a la vigilancia intensiva en los hospitales, y tienden a comprobar hipótesis.

- 1°. *Método descriptivo.* No es experimental y se aplica especialmente a la notificación individual antes señalada. Para establecer la relación de causalidad en este caso, el juicio puede ser difícil pues los síntomas registrados en determinado paciente pueden constituir una reacción adversa o pueden deberse a la enfermedad que padece el mismo. Así que se han propuesto cuatro reacciones de causalidad: a) definida, reacción siguiente en un tiempo razonable a la administración del fármaco que sigue un patrón de respuesta farmacológica conocida de la misma se confirma por la mejoría cuando se suprime el medicamento; b) probable, reacción siguiente a la administración del medicamento, que sigue un

patrón de respuesta farmacológica conocido, se confirma con mejoría a la supresión del medicamento, y que no puede explicarse por el estado clínico del paciente posible, reacción a la administración del fármaco en un tiempo razonable, que sigue un patrón conocido de respuesta al medicamento, pero que podría ser explicada por el estado clínico del paciente, o bien que no sigue un patrón farmacológico conocido del medicamento, pero que no puede explicarse por el estado clínico del paciente; d) dudosa o remota, toda reacción que no ofrece los criterios anteriores.

- 2º. *Método Analítico.* Es experimental y tiene por objeto comprobar hipótesis, se efectúa en un número considerable de casos se aplica generalmente a la vigilancia intensiva de los hospitales, y comprende dos procedimientos fundamentales de ensayos clínicos controlados: a) los estudios de cohorte, que son por lo general prospectivos y se compara un grupo de pacientes que reciben el fármaco determinado con otro grupo similar que no lo recibe; b) los estudios caso-control, que son generalmente retrospectivos y en que se comparan pacientes afectados de un proceso determinado con otros no afectados del mismo, teniendo en cuenta la exposición de ambos grupos a un fármaco determinado.

Como ejemplos de dichos estudios se tienen a) para el método de cohorte, el de los anticonceptivos hormonales en la producción de reacciones adversas como la hipertensión arterial; b) para el método caso-control, el dietilestilbestrol como causa de aparición de carcinoma vaginal en adolescentes cuyas madres recibieron dicho medicamento.<sup>7</sup>

## 1.6 Formato de notificación de RAM

Para llevar a cabo las actividades ya mencionadas anteriormente, es fundamental el uso de un formato para informar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, a todo el profesional sanitario, que interviene en la fabricación, distribución, prescripción, dispensación y administración de medicamentos.

Dicho formato es emitido a los profesionales de la salud a través de las asociaciones médicas, laboratorios productores, servicios estatales de salud e instituciones del sector salud.

El formato es un impreso en el cual se informan las sospechas de reacciones adversas, y al notificar en el formato se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- ☞ Debido a que varios pacientes pueden presentar una misma reacción adversa para un determinado insumo, se deberá enviar la notificación.
- ☞ Es muy importante recoger la fecha de inicio y término del tratamiento, así como el desenlace y la información que permite descartar causas patológicas alternativas. Sin embargo no se debe dejar de notificar por carecer de alguna información.
- ☞ Se debe notificar todos los medicamentos que ha tomado el paciente en los 3 últimos meses, y no solo el medicamento sospechoso.

A continuación se describen algunos de los formatos utilizados para la notificación de RAM, como son los formularios de la FDA, S.S.A, la Tarjeta Amarilla y un formato individual de uso exclusivo para la industria farmacéutica:

### **a) Formato de la FDA**

En 1973 la FDA introdujo un nuevo formulario de informe voluntario para estimular a los profesionales de la salud a notificar los eventos adversos. El uso de este formulario considerablemente abreviado, dio como resultado un significativo aumento de los informes. <sup>6</sup>

Las ventajas de este formato son que proporciona vigilancia de amplias áreas geográficas y de grandes cantidades de pacientes bajo riesgo, es relativamente barato y cubre un amplio espectro de medicamentos y todos los tipos de ambientes terapéuticos.

Las desventajas son que la información puede ser errática incompleta, y de confiabilidad cuestionable.

En el anexo 1, se muestra el formato de notificación voluntaria por profesionales de la salud, emitido por la FDA, de efectos adversos y problemas de productos, donde se debe registrar la información completa a cerca del paciente y del producto utilizado para su terapia.

### **b) Formato de la S.S.A**

El formato emitido por la S.S.A como ya se mencionó anteriormente, es reciente, ya que las actividades de Farmacovigilancia se iniciaron en 1998.

En el anexo 2, se muestra el formato oficial, así como orientaciones sobre la importancia de llenar en forma correcta todos los datos que se consigan.

### **c) La Tarjeta Amarilla**

El Programa de la Notificación Espontánea de Reacciones Adversas, (Tarjeta Amarilla) pretende detectar efectos indeseables desconocidos, lo antes posible después de la comercialización de un medicamento.

A partir de una experiencia piloto iniciada el año 1982, el Programa de la Tarjeta Amarilla se incorporó en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Posteriormente se difundió a otras Comunidades Autónomas. En estos momentos El Sistema Español de Farmacovigilancia está constituido por quince Centros Regionales y un Centro Coordinador.

Los siguientes puntos resumen algunas de las funciones del Sistema Español de Farmacovigilancia:

- Evalúa las notificaciones recibidas para detectar asociaciones fármaco-reacción desconocidas.
- Resuelve consultas relacionadas con la terapéutica.
- Elabora información periódica sobre efectos indeseables.
- Se puede notificar una sospecha de reacción adversa rellenando los datos solicitados en la tarjeta amarilla adjunta.
- Deben notificarse todas las Reacciones Adversas observadas tanto en la atención primaria como en la hospitalaria, y en particular las siguientes:
  - a. Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con fármacos de reciente introducción en terapéutica.
  - b. Todas las sospechas de reacciones mortales, que pongan en peligro la vida del paciente, que provoquen ingreso hospitalario o que prolonguen la estancia hospitalaria, las malformaciones congénitas y los efectos irreversibles.

La tarjeta amarilla que se muestra en el anexo 3, es sencilla, consta básicamente de los datos del paciente, la descripción de los efectos adversos, los medicamentos utilizados con nombre genérico farmacológico y comercial, las dosis, vía de administración y fechas de comienzo y final del tratamiento, además del fin terapéutico de la prescripción. Se coloca en primer lugar el fármaco sospechoso. La ficha contiene además otras consideraciones de las reacciones adversas, uso de otros fármacos conjuntamente y los datos del profesional prescriptor. Las notificaciones pueden entregarse personalmente, enviarse por correo, e-mail, fax o telefónicamente. Los profesionales notifican sobre una base de voluntariedad y confidencialidad.

#### **d) Formulario de Notificación Individual**

También existe un formato especial emitido por la Agencia Española del Medicamento, que va dirigido a la Industria Farmacéutica, a las asociaciones fabricantes de sustancias y especialidades farmacéuticas y de laboratorios homeopáticos. En donde las obligaciones en Farmacovigilancia se aplican a todos los medicamentos autorizados, con independencia de su fecha de autorización. Toda sospecha de reacción adversa se deberá notificar en un

formulario que se presenta en el anexo 4, y deberá ser llenado por los profesionales de la salud como se indica.

Estos son algunos ejemplos de los formatos donde se pueden reportar las sospechas de reacciones adversas, y gracias a estos reportes se pueden prevenir dichas reacciones adversas, por lo que es obligación de los profesionales de la salud que se cumpla de la manera más eficiente esta vigilancia de los medicamentos.

## **1.7 Reacciones Adversas de los Medicamentos**

Una de las preocupaciones mayores de los profesionales de la salud, debe estar enfocada a la prevención y mantenimiento de la salud, por lo que deben ser estudiadas todas las posibles RAM antes de ser lanzados al mercado, y aunque esto se lleva a cabo se requiere de mayor atención y participación en la vigilancia de los medicamentos, pues a pesar de que un medicamento esta en el mercado sigue provocando reacciones adversas y aunque unas son mínimas son de gran importancia para la salud humana, porque también existen reacciones adversas más severas, como más adelante podremos comprobarlo con las RAM de los anticonceptivos orales, por lo que a continuación estudiaremos la importancia que tiene una RAM y en que consisten.

### **1.7.1 Definición de Reaccion Adversa a Medicamento**

Las RAM han sido definidas por la OMS como “cualquier respuesta a un fármaco que sea nocivo e indeseable y que se observa con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades”.<sup>6</sup>

Al utilizar un medicamento para curar, atenuar o diagnosticar una patología, se esta expuesto al riesgo de que este provoque una reacción no deseada en el usuario. Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causar reacciones adversas, las cuales pueden variar desde pequeñas molestias hasta aquellos efectos graves que ponen en peligro la vida del paciente.

Cuando el medicamento es lanzado al mercado, ha sido objeto de una evaluación de su seguridad mediante estudios en animales y en humanos.

## **1.7.2 Características de las Reacciones Adversas a Medicamentos**

Las RAM consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por tanto no buscada, con dosis adecuadas de un medicamento administrado con fines diagnósticos, terapéuticos o profilácticos, implicando una pauta posológica correcta.

Una reacción adversa es un daño, el efecto ocurre a dosis terapéuticas, es controlado por la disminución de dosis, o el retiro del fármaco y/o previniendo el peligro en una futura administración.

Las características de una reacción adversa que sugiere una causa y efecto relacionado entre la administración del medicamento y la reacción adversa son <sup>1</sup>:

- 1) El tiempo de secuencia entre las tomas del fármaco y la ocurrencia de la reacción adversa es razonable
- 2) La reacción corresponde a la farmacología conocida del fármaco
- 3) La reacción se suspende al suspender el fármaco
- 4) La reacción regresa cuando se deja por tiempos el fármaco

Así mismo las RAM pueden tener su origen en algunos aditivos de los medicamentos (lactosa, colorantes, antioxidantes, etc.) y no en sus principios activos <sup>1</sup>.

## **1.7.3 Clasificación y Descripción de las Reacciones Adversas a Medicamentos**

Existen diversas clasificaciones de las reacciones adversas, de acuerdo a cada autor, aquí se mencionaran solo dos tipos de clasificaciones, 1) de acuerdo a un autor británico el doctor Rawlis, que las clasifica como previsibles o tipo A, e imprevisibles o tipo B, y se muestran en la tabla II y 2) de acuerdo a la gravedad que presenten.<sup>1,5</sup>

## 1) Clasificación de Rawlis '1 :

I. TIPO A O PREVISIBLES	II. TIPO B (BIZARRE) O IMPREVISIBLES
a) En relación con el mecanismo de acción del medicamento es decir etiopatogénia conocida, ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento.	a) De mecanismo desconocido. b) No se puede predecir. c) De baja incidencia. d) En su mayoría muy graves e) Generalmente no dependientes de la dosis.
b) Generalmente predecibles.	
c) De frecuencia relativamente alta.	
d) Suelen ser leves.	
e) Habitualmente dependientes de la dosis.	

*Tabla II. Clasificación de RAM de acuerdo al doctor Rawlis.*

Ejemplos de reacciones de tipo A :

- ~ Reacciones adversas por efecto farmacológico del medicamento
- ~ Reacciones adversas dependientes de un efecto tóxico:
  - Dosificación en la infancia
  - Dosificación en la ancianidad

Ejemplos de reacciones de tipo B:

- ~ Reacciones adversas por idiosincrasia del enfermo
- ~ Reacciones adversas por mecanismo inmunológico:
  - Reacción tipo I: inmediata o anafiláctica
  - Reacción tipo II: hipersensibilidad citotóxica o citotóxica
  - Reacción tipo III o por inmunocomplejos
  - Reacción tipo IV o celular

2) Clasificación por la gravedad que presenten y se clasifica en cuatro categorías: leve, moderada, grave o fatal.

*Leves:* con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antidoto, ni prolonga la hospitalización.

*Moderadas:* interfieren con las actividades habituales, (pudiendo provocar bajas laborales o escolares) sin amenazar directamente la vida del enfermo, requiere cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente suspensión del fármaco causante de la reacción.

*Graves:* constituyen una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa, pueden requerir hospitalización.

*Letales:* contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

#### 1.7.4 Factores de riesgo del paciente para desarrollar Reacciones Adversas a Medicamentos

Si un paciente desarrolla una reacción adversa a un fármaco depende de la dosis y la duración de la toxicidad inherente del fármaco y de numerosos factores del huésped, como <sup>6</sup> :

- ∞ la edad del paciente
- ∞ el sexo
- ∞ las características genéticas
- ∞ el cumplimiento del régimen de dosificación
- ∞ las enfermedades concomitantes
- ∞ el número total de medicamentos administrados
- ∞ el efecto producido en cómo un paciente en particular absorbe, metaboliza y excreta un fármaco (farmacocinética).

## **1.8 Anticonceptivos**

El utilizar cualquier método de control natal no solamente protege a la mujer de un embarazo no deseado, sino que también puede contribuir a resguardar su salud. Algunos tipos de anticonceptivos combaten o evitan ciertas enfermedades de transmisión sexual, o un proceso inflamatorio pélvico, ayudando a conservar la fertilidad para cuando la mujer este lista para procrear un hijo. Otros incluso ayudan a proteger contra cánceres reproductivos, así como a regular los ciclos menstruales o a reducir los cólicos o sangrados.

Los anticonceptivos son un medio muy utilizado en los programas de planificación familiar. Existen numerosos métodos para lograr la anticoncepción y, aunque se ha introducido nuevos anticonceptivos desde 1968, la seguridad y aceptabilidad de estos ha sido grandemente mejorada.

### **1.8.1 Definición de anticoncepción y los métodos utilizados**

La **anticoncepción**, se define como el mecanismo que impide el contacto de un óvulo con el espermatozoide, evitando así la concepción.

Existen varios métodos y su naturaleza también es variada; a continuación mencionaremos los más importantes:

- **Métodos Temporales**

1. Naturales

- a) Abstinencia Periódica
- b) Coito Interrumpido

2. Mecánicos

- a) Diafragma vaginal
- b) Preservativo o condón
- c) Dispositivo intrauterino

### 3. Químicos

- a) Espermaticidas
- b) Espumas
- c) Jaleas
- d) Cremas
- e) Óvulos

### 4. Hormonales

- a) Orales
- b) Anticonceptivos de depósito (Inyectables y Pellets)

- **Métodos definitivos**

- 1. Ligadura de trompas o Salpingoclasia
- 2. Vasectomía

Los diferentes métodos anticonceptivos permiten decidir cuantos hijos y en que momento se quieren tener.

La elección de cada método anticonceptivo debe adecuarse a las necesidades de cada pareja, teniendo en cuenta no solo la eficacia del mismo sino la inocuidad, comodidad y facilidad de realización, valorando los **beneficios y riesgos** que su uso pueda conllevar.

Debido a estos factores de riesgo, solo estudiaremos con detenimiento a los anticonceptivos hormonales orales, ya que son el método más utilizado, no solo para la anticoncepción sino para el tratamiento de otros padecimientos en la mujer, además de ser uno de los medicamentos que tienen un uso prolongado.

### 1.8.2 Anticonceptivos Orales

La combinación de un estrógeno y una progestina, o una progestina sola, son llamados generalmente anticonceptivos orales (AO), son en la actualidad muy ampliamente utilizados. Dichos compuestos tienen la propiedad de inhibir la ovulación, por lo que también se les denomina anovulatorios, los AO son las formas más populares y eficaces de control de la natalidad empleadas hoy en día. Aunque son convenientes para su empleo, pueden producir efectos secundarios graves en mujeres predispuestas a ciertos factores de riesgo.<sup>7</sup>

En la actualidad se han puesto a la venta dos clases reconocidas de anticonceptivos orales: 1) píldora o tableta con la combinación estrógeno-progestágeno, en la tabla IV se muestra la composición de diversos AO, 2) minipíldora de progestágeno sólo, en la tabla III se muestran AO con preparaciones de progestágenos.

PROGESTOGENO	DOSIFICACIÓN
Noretindrona 0.35	Una tableta diaria durante todo el ciclo
Norgestrel 0.075 mg.	menstrual

***TABLA III. Anticonceptivos orales con preparaciones de progestágenos<sup>2</sup>***

ESTRÓGENO	PROGESTOGENO	DOSIFICACIÓN USUAL
Etinilestradiol 30 µg	Noretindrona 0.5 mg	
Etinilestradiol 35 µg	Noretindrona 0.4 mg	
Etinilestradiol 35 µg	Noretindrona 0.5 mg	
Etinilestradiol 50 µg	Noretindrona 1 mg	
Etinilestradiol 20 µg	Acetato de noretindrona 1 mg	Una tableta diaria diaria
Etinilestradiol 30 µg	Acetato de noretindrona 1.5 mg	durante 20 o 21 días.
Etinilestradiol 50 µg	Acetato de noretindrona 1 mg	en algunos casos se
Etinilestradiol 50 µg	Acetato de noretindrona 2.5 mg	prescribe una tableta
Etinilestradiol 50 µg	Diacetato de etinodiol 1 mg	inerte o con hierro para
Etinilestradiol 30 µg	Norgestrel 0.3 mg	los días restantes del
Etinilestradiol 50 µg	Norgestrel 0.5 mg	ciclo menstrual en los
Mestranol 75 µg	Noretinodrel 5 mg	cuales no es necesario
Mestranol 100 µg	Noretinodrel 2.5 mg	administrar hormonas.
Mestranol 150 µg	Noretinodrel 9.85 mg	
Mestranol 50 µg	Noretindrona 1mg	
Mestranol 60 µg	Noretindrona 10 mg	
Mestranol 80 µg	Noretindrona 1 mg	
Mestranol 100 µg	Noretindrona 2 mg	
Mestranol 100µg	Diacetato de etinodiol 1 mg	

**TABLA IV. Composición de diversos anticonceptivos orales estrógeno-progestagenos <sup>1</sup>.**

La minipildora no se utiliza en gran medida debido a la frecuencia de las reacciones adversa que produce como son las irregularidades menstruales. Por eso en la elección de un anticonceptivo oral adecuado, se deben comparar los efectos adversos de las combinaciones con dosis altas contra una posible acción más débil de las combinaciones de dosis bajas. En general, mientras más estrógeno y progestágeno contenga la preparación, más graves, frecuentes y de rápida acción son las reacciones adversas. Por lo que, se prefieren anticonceptivos orales que contienen la cantidad de hormona más baja, eficaz y que producen los menores efectos secundarios. Esto habitualmente significa un producto con 50 mcg o menos de estrógeno. <sup>2</sup>

Los AO aparte de prevenir el embarazo, tienen otros usos de gran importancia en la mujer, como son utilizadas las combinaciones de estrógeno-progestágeno en dosis altas para tratar alteraciones del ciclo menstrual como endometriosis e hipermenorrea, también esta combinación es utilizada para tratar el acné inducido por hormonas, pero en muchos casos es ineficaz, también son altamente utilizados en la terapia hormonal de sustitución en la menopausia o en el caso de una intervención quirúrgica como es la ooforectomía.

Como podemos observar los AO tiene un amplio uso por eso la importancia de su investigación bibliográfica a estudiar y su evaluación riesgo-beneficio.

### 1.8.2.1 Tipos de preparados

Los primeros anticonceptivos orales que salieron a la venta fueron las combinaciones de progestágenos y estrógenos y la mayoría de los productos actualmente en el mercado son de este tipo. En algunos preparados, denominados combinaciones *monobásicas*, el progestágeno y el estrógeno están presentes en cantidades fijas, de modo que los niveles sanguíneos aumentan y disminuyen juntos. Con los preparados combinados se induce un ciclo menstrual artificial por medio del uso del anticonceptivo durante solo 20 a 21 días de cada 28, si se les utilizara de forma continua no ocurrirían menstruaciones regulares.

Durante los 7 a 8 días en los cuales no se toman las hormonas algunos productos proporcionan placebo o hierro en lugar de la combinación; en estos productos las píldoras están envasadas para ser tomadas en forma seriada por número para ahorrarle a las consumidoras la molestia que implica estar pendientes del consumo de las píldoras y coordinar dicho consumo con el ciclo menstrual. Desde la aparición de los preparados combinados en el mercado el contenido de estrógenos ha disminuido en forma considerable en diversos preparados, debido a sus efectos adversos.

Para reducir la incidencia de reacciones adversas se introdujeron preparados *secuenciales*. Se administraba un estrógeno solo durante los primeros 14 a 16 días y luego se le combinaba con un progestágeno en la misma píldora durante los 5 a 7 días siguientes, de modo que se cubrían 20 a 23 días del ciclo. En los Estados Unidos estos preparados fueron retirados del mercado porque no resultaron aceptablemente eficaces como anticonceptivos y porque su uso se asoció con un elevado riesgo de adenocarcinoma y enfermedad tromboembólica<sup>9</sup>.

Los intentos de desarrollar regímenes más fisiológicos han llevado a las denominadas combinaciones *bifásicas* y *trifásicas*. Las combinaciones bifásicas la dosis del progestágeno se aumenta durante los últimos 11 días del ciclo de tratamiento, en la combinación trifásica la relación progestágeno/estrógeno se modifica tres veces durante el ciclo por medio de la alteración de las dosis del progestágeno o el estrógeno o ambos.

Los productos orales continuos con un progestágeno solamente, la denominada "*minipíldora*", no contienen ningún estrógeno y además aún contienen el progestágeno en cantidades más bajas, que las usadas en los preparados combinados o secuenciales, y por lo tanto la eficacia es menor que con los productos combinados o secuenciales.

Otros preparados que se han usado durante mucho tiempo son los anticonceptivos poscoitales (las denominadas "píldoras de la mañana siguiente") en situaciones de emergencia como una violación y ahora se esta utilizando un poco más ampliamente en los servicios de salud, sin embargo estos preparados no son para el uso de rutina, dado que las dosis de estrógenos empleadas son muy altas.

En la tabla V, se resumen los tipos de preparados, que hemos mencionado así como su composición.

TIPO	COMPOSICIÓN
Monofásica	Progestágeno y estrógeno en cantidades fijas.
Bifásica	Progestágeno y estrógeno, donde la dosis del progestágeno se aumenta durante los últimos 11 días del ciclo de tratamiento.
Trifásica	La relación progestágeno/estrógeno se modifica tres veces durante el ciclo por medio de la alteración de las dosis del progestágeno o el estrógeno o ambos.
Minipíldora	Solo contiene progestágeno en cantidades bajas.

**TABLA V. Tipos de preparados y su composición.**

### 1.8.3 Contribución de Latinoamérica al desarrollo de los Anticonceptivos Orales

La introducción de los AO en la década del 60 fue uno de los mayores avances logrados en Medicina durante este siglo. Más de 60 millones de mujeres han usando AO y más de 300 millones los han usado en los 35 años transcurridos desde entonces.

Una de las primeras contribuciones que puede considerarse como piedra angular en el desarrollo de los AO se logró en 1951 por el químico mexicano *Miramontes* que obtuvo 2 progestágenos sintéticos de la familia de la 19 nor-estosterona. El descubrimiento fue publicado en 1954. Otro latinoamericano, *Rosenkranz* de Cuba, contribuyó a este descubrimiento. Uno de estos 2 progestágenos, conocido genéricamente como noretisterona o noretindrona (NET) y su profármaco, el noretinodrel, se contaron entre los progestógenos más empleados en las formulaciones de los AO. No constituyó un hecho inesperado que la fórmula de la primera píldora anticonceptiva disponible comercialmente fuera noretinodrel y etinilestradiol. El primer ensayo clínico con AO se realizó en Puerto Rico, un país de Latinoamérica. El liderazgo de *Pincus* y *Rock* en este ensayo es reconocido por todo el mundo, pero el papel clave desempeñado por dedicados investigadores latinoamericanos, que fueron los médicos que observaron en la práctica su eficacia y efectos secundarios, no puede ser menospreciado ni olvidado. Los estudios originales sobre los AO secuenciales en los primeros años de la década del 60 muestran la contribución de muchos científicos de Latinoamérica como *Martínez-Manautou*, *Rice-Wray*, *Aranda -Rosell*, *Gual*, *Becerra*, *Maqueo*, *Pérez -Vega*, entre otros. Algunos años después, investigadores latinoamericanos desarrollaron una variante "normofásica" de las formulaciones secuenciales. Otro paso importante en la investigación de los AO fue la introducción en 1966, de la píldora sin estrógenos, sólo con progestágenos, por el investigador mexicano *Martínez-Manautou* y sus colaboradores de Latinoamérica.

Ellos introdujeron una forma alternativa y efectiva de contracepción oral, conocida actualmente como "minipíldora". *Coutinho* y *de Souza* introdujeron en Brasil, a principios de la década del 60, la primera preparación comercial que contenía, el ahora bien conocido, progestágeno norgestrel, 2 años antes de su introducción en los Estados Unidos. En los años 60, en Latinoamérica y/o con la contribución de investigadores latinoamericanos, principalmente de Puerto Rico, México, Chile, Brasil y Perú, se realizaron otros estudios cuidadosos y bien controlados con AO. En la década del 70 se estableció el Programa Especial de la Organización Mundial de la Salud para las Investigaciones en la Reproducción Humana y se crearon centros colaborativos por todo el mundo,

que incluyen países de Latinoamérica, entre ellos Cuba, donde el Centro está formado por el Instituto Nacional de Endocrinología, y los hospitales ginecoobstétricos "Ramón González Coro" y "América Arias", y el "Tamara Bunke" como afiliado.

En la actualidad, algunos países de Latinoamérica también reciben financiamiento de otras fuentes, lo cual ha facilitado y expandido las investigaciones en contracepción, por lo que en el presente existen numerosos centros involucrados en este tipo de estudios.

En el Centro de Colaboración de Cuba se han realizado numerosas investigaciones, tanto de carácter nacional como multinacional. A continuación se presenta un breve resumen de los principales resultados, obtenidos en este centro, relacionados con los AO:

1. Se estudiaron 3 preparaciones de AO de baja dosis y se demostró que eran igualmente efectivas y bien toleradas.
2. Se demostró que los AO de baja dosis ejercen un efecto normalizador del patrón menstrual en muchachas adolescentes y se halló que el retorno de la ovulación ocurrió en los 3 primeros meses después de discontinuarlos.
3. Se confirmó la eficacia anticonceptiva de una formulación trifásica.
4. Se demostró que los AO modernos de baja dosis y las formulaciones trifásicas no se asociaron con:
  - a) cambios clínicamente significativos del metabolismo lipídico, b) efectos clínicamente significativos desfavorables sobre la tolerancia a la glucosa y c) manifestaciones clínicas de efectos secundarios sobre la función hepática.
5. Se confirmó la eficacia anticonceptiva y los efectos antiandrogénicos de un preparado que contiene acetato de ciproterona y etinilestradiol en mujeres hiperandrogénicas.

6. Se halló un aumento medio de 4 mmHg en la presión arterial sistólica y de 2 mmHg en la diastólica, pero no hubo ningún caso de hipertensión arterial.

En conclusión, las experiencias en Latinoamérica en la investigación de los AO han contribuido al desarrollo y mejor conocimiento de numerosos aspectos de la contracepción, aunque no son debidamente reconocidas por la comunidad científica. Los AO actuales de baja dosis esteroidea, son muy efectivos y seguros, pueden ser usados por la gran mayoría de las mujeres sanas en edad reproductiva. Las investigaciones futuras deben lograr obtener AO que contengan la dosis mínima efectiva de estrógeno combinada con la dosis mínima efectiva de progestágeno con un mínimo de efectos adversos <sup>43</sup>.

#### **1.8.4 Beneficios no anticonceptivos sobre la salud, asociados con el uso de los Anticonceptivos Orales**

Millones de mujeres emplean los anovulatorios, la "*píldora anticonceptiva*", con el objetivo de planificar el número de miembros de su familia. Los anovulatorios contienen un derivado de los estrógenos (etinilestradiol) y un derivado de la progesterona (gestágeno), en cantidades constantes a lo largo de un ciclo o bien en proporciones variables ("*píldoras de diferentes colores*"). Los anovulatorios constituyen el método reversible más seguro y eficaz para prevenir un embarazo. Los primeros anovulatorios se introdujeron en la década de 1960 con fines anticonceptivos, pero pronto se detectó que producían mejoría de algunas molestias femeninas como el dolor menstrual, endometriosis, mastalgia, etc.

Durante la década del 80, 3 nuevos progestágenos se desarrollaron y se han introducido en las formulaciones de los AO: desogestrel, norgestimato y gestodeno.

El objetivo de los nuevos preparados ha sido reducir los efectos indeseables sobre el metabolismo y la coagulación. La revisión histórica de los diferentes preparados nos permite afirmar que los efectos indeseables se pueden reducir disminuyendo la dosis de hormonas administrada diariamente. La mayoría de preparados usados en Europa y América contienen 30-35 microgramos/día de etinilestradiol, siendo variable el gestágeno empleado.

A pesar de que se ha acumulado un volumen muy importante de datos científicos indicando que los preparados disponibles carecen de efectos secundarios, existe un cierto miedo a su empleo por parte de las mujeres y, a veces, incluso por parte de los profesionales de la sanidad.

Los anovulatorios tienen propiedades beneficiosas sobre la salud de la mujer que deben ser reconocidas y tenidas en cuenta a la hora de su utilización, en la siguiente lista se mencionan algunas de estas propiedades benéficas <sup>43</sup> :

1. Disminuyen las molestias premenstruales y la dismenorrea (dolor menstrual).
2. Constituyen un tratamiento relativamente eficaz para la endometriosis leve y moderada
3. Reducen la cantidad de menstruación en mujeres con hipermenorrea, menorragia y fibromas, permitiendo neutralizar las anemias asociadas.
4. Se pueden emplear en mujeres con diabetes, evitando las complicaciones serias que aparecen en caso de gestación.
5. Determinados anovulatorios mejoran el acné y reducen el hirsutismo.
6. Disminuyen la frecuencia de quistes de ovarios y embarazos ectópicos (extrauterinos) y las operaciones quirúrgicas por estos motivos.
7. Disminuyen las molestias mamarias como el dolor premenstrual, mastopatía fibroquística, y no aumentan el riesgo de cáncer de mama.
8. Disminuyen la frecuencia de cáncer de ovario cuando se emplean al menos durante 5 años.
9. Disminuyen la frecuencia de cáncer de endometrio.
10. En las mujeres de más de 35 años, especialmente a partir de los 40, previenen la aparición de la osteoporosis menopáusica.
11. Pueden modificar la evolución de la artritis reumatoidea y hacer lenta su progresión hacia estados más severos.
12. Disminución de la incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria.

### 1.8.5 Modo de administración de los Anticonceptivos Orales

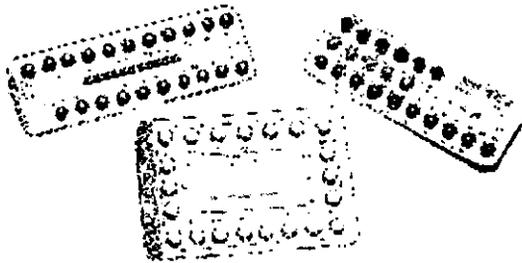
Las formas más generales y comunes de empleo son las píldoras combinadas, que vienen en paquetes de 21 y 28 píldoras.

Cuando se va a administrar por primera vez, se debe comenzar a tomar la píldora entre el primero o segundo día de la menstruación, en todo caso antes de transcurrir 5 días de iniciada la menstruación <sup>2</sup> :

1.- Se deberá tomar una cada día, de preferencia a la misma hora, hasta terminar el paquete (de 21 píldoras) luego descansa 7 días o tomara las píldoras marrones (paquete de 28 píldoras).

2.- La menstruación vendrá mientras se toman las 7 píldoras (paquete de 28) o en el periodo de descanso (paquete de 21).

La píldora con progestágeno únicamente contiene noretindróna o norgestrel y se toma una vez al día durante todos los días del ciclo menstrual.



En la figura 1 se observan las presentaciones de 21 píldoras, las cuales deberán traer una letra indicando cada día de la semana.

*Figura 1. Presentación de 21 píldoras anticonceptivas.*

### 1.8.6 Mecanismos de acción

Los diversos mecanismos por medio de los cuales los anticonceptivos hormonales pueden prevenir la concepción son complejos. Los conocimientos en este campo todavía son incompletos, pero algunos mecanismos se comprenden relativamente bien. Los mecanismos involucrados varían con cada agente en cada preparado, con la dosis y con el hecho de si se utiliza un esquema de administración cíclico o continuo. Es probable que en algunos preparados operen simultáneamente varios mecanismos, como los descritos a continuación:

*Supresión del flujo de gonadotropinas.* Durante el ciclo menstrual hay dos periodos de secreción elevada de hormona foliculoestimulante (FSH), un pico brusco exactamente antes de la ovulación y una onda prolongada que comienza exactamente antes de la menstruación. En dosis suficientes *los estrógenos* pueden suprimir ambas fases por acciones de retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior, el eflujo de FSH-LH se desincroniza durante el pico temprano, puede prevenirse la ovulación y el cebado del útero con estrógenos y progestágenos resulta defectuoso. Los estrógenos también suprimen el eflujo hipofisiario de hormona luteinizante (LH). Así mismo, los progestágenos pueden suprimir el pico de LH (por medio de una acción a nivel del hipotálamo solamente), pero su acción es débil debido a sus efectos antiestrogénicos, que se oponen a las acciones supresoras de los estrógenos endógenos y exógenos. Para suprimir el eflujo de LH se requieren dosis muy altas de progestágenos, a menos que el progestágeno se combine con un estrógeno. Un progestágeno solo desincroniza el eflujo de FSH y LH, de modo que algunas veces previene la ovulación; el uso prolongado de una combinación de un progestágeno y un estrógeno reduce el eflujo de ambas gonadotropinas y previene la ovulación de manera más uniforme.

*Efectos ováricos.* Los estrógenos y los progestágenos reducen la respuesta ovárica a sus respectivas gonadotropinas, es decir que tienen una acción de retroalimentación negativa sobre la hormona blanco. El resultado puede ser la falta de ovulación o, si se produce la ovulación, un cuerpo lúteo más pequeño e hiposecretor, lo segundo en especial cuando el preparado anticonceptivo contiene un progestágeno. Este último efecto ha sido demostrado con la clormadinona y el megestrol.

*Efectos tubáricos.* En algunas especies los progestágenos y en otras los estrógenos aceleran el transporte ciliar y peristáltico del óvulo en las trompas de Falopio y aumentan las secreciones. En consecuencia, el óvulo llega al útero antes de que el endometrio esté preparado para la implantación. Los efectos tubáricos de esta hormona en el ser humano no se conocen, pero se cree que los efectos anticonceptivos de altas dosis poscoitales de estrógenos pueden involucrar una acción tubárica.

*Efecto sobre el endometrio.* Los progestágenos inyectables de acción prolongada administrados en las dosis apropiadas causan atrofia endometrial. Los preparados orales varían de acuerdo con el compuesto y la dosis y algunos permiten un endometrio normal y otros causan su regresión. En combinación con estrógenos los progestágenos producen una reducción de la tortuosidad y la secreción de las glándulas endometriales y algunas veces una regresión al estado de agotamiento secretor, con adelgazamiento del endometrio después de varios ciclos de uso. Con algunas combinaciones el efecto puede consistir principalmente en una asincronía en el desarrollo del estroma y las glándulas.

*Efecto sobre el cervix.* Los estrógenos favorecen el patrón en helecho (el alimento paralelo de las secreciones cervicales mucoides con estructura de hoja de pino), lo que lleva a la apertura de los canales a través de los cuales pueden pasar los espermatozoides. Los progestágenos inhiben el patrón en helecho y favorecen el desarrollo de una red mucoide impenetrable. En los anticonceptivos combinados predominan los progestágenos.

*Efecto sobre la capacitancia.* La capacitancia es la capacidad del espermatozoide de ingresar en el óvulo. Se cree que los progestágenos reducen la capacitancia, por un mecanismo desconocido que es probable que involucre a las prostaglandinas. Se especula en cuanto a que los anticonceptivos con bajas dosis de un progestágeno administrados en forma continua son eficaces por la acción anticapacitancia.<sup>3</sup>

### 1.8.7 Farmacocinética de las hormonas que componen los Anticonceptivos Orales (estrógenos y progesterona)

Los anticonceptivos orales se absorben rápida y completamente del sistema gastrointestinal y se distribuye en todos los tejidos corporales. Se metaboliza en hígado y se excreta en la orina.

Todos los *estrógenos* se absorben en el tracto digestivo cuando se administran por vía bucal, pero sufren una inactivación por las bacterias intestinales y sobre todo a nivel del hígado que varía para los distintos compuestos; en general los estrógenos sintéticos y semisintéticos pierden menos actividad –al igual que los estrógenos conjugados- que los estrógenos naturales, por lo tanto estos últimos no se utilizan por dicha vía.

Se distribuye en sangre, circulan combinados con las proteínas del plasma; para el estradiol es la globulina fijadora de testosterona y estradiol. Existe cierto almacenamiento en el tejido adiposo, a lo que se debe la acción prolongada de algunos estrógenos.

En el organismo, existe inconversión de los estrógenos, transformándose el estradiol en estrona y viceversa –la estrona para actuar debe convertirse en estradiol-; la transformación de estradiol en estrona y la de esta última en estriol producen disminución de la potencia estrogénica, siendo escasa la de este último; dicha conversión ocurre asimismo en el hígado. Estas tres sustancias se excretan en la orina en la forma de conjugados con ácido glucurónico y ácido sulfúrico. Dichos conjugados son hidrosolubles y poco liposolubles, por lo que se reabsorben muy poco por los túbulos renales y se excretan rápidamente.

Los estrógenos también se excretan en la bilis, lo que facilita la inactivación de dichas hormonas; una pequeña porción es eliminada con las heces. Los estrógenos sintéticos también son inactivados en el organismo, alrededor del 25% se excreta en orina en forma conjugada y en la bilis a las heces.

La *progesterona* actúa por vía bucal, pero es muy poco eficaz, pues es inactivada parcialmente por las bacterias intestinales. Una vez absorbidos, los progestágenos pasan a la sangre, donde circulan unidos a las proteínas del plasma sanguíneo, la progesterona con la globulina de enlace de corticosteroides.

Los gestágenos se distribuyen por todos los tejidos y se almacenan parcialmente en el tejido adiposo.

En cuanto a la biotransformación de la progesterona, sufre una serie de transformaciones en el organismo –en el hígado- que conducen a su inactivación; los metabolitos producidos, pregnandiol, pregnanolona y alopregndiol, se excretan en la bilis a las heces y en la orina combinados con el ácido glucurónico. La vida media de la progesterona es de alrededor de 15 minutos.<sup>7</sup>

### **1.8.8 Reacciones adversas que se pueden presentar con el uso de Anticonceptivos Orales por sistema.**

Las principales preocupaciones se deben a los posibles efectos neoplásicos, metabólicos y cardiovasculares. A continuación se relacionan los AO y el riesgo de neoplasia, según es aceptado por el Comité de Expertos de la OMS reunido recientemente. Estas conclusiones se basan en una revisión exhaustiva y un análisis cuidadoso de todos los trabajos, de importancia, publicados en la literatura. Sólo se ha observado un riesgo relativo pequeño en algunos tipos de neoplasias en subgrupos muy específicos de usuarias.

#### **1.8.8.1 Reacciones adversas en cada sistema:**

- ⊗ **SNC.** Por alteración del metabolismo cerebral del triptófano puede haber depresión. Se han descrito migrañas, y muy rara vez movimientos coreiformes, cefalea, mareo, cambios en la libido, letargo.<sup>12</sup>
- ⊗ **CV.** Como efectos cardiovasculares de muy baja incidencia se han descrito la aparición de trombosis de la arteria y vena renal, trombosis venosa hepática y trombosis retiniana, accidente vascular encefálico, enfermedad isquémica coronaria (incluyendo el infarto del miocardio) y la hipertensión arterial. Estos efectos están muy aumentados en las fumadoras y la mayoría de ellos se relacionan con la dosis del esteroide; por tanto, se ha demostrado una declinación marcada en la incidencia de estos efectos adversos e incluso algunos no han hallado ningún riesgo relativo con el uso de los AO modernos de baja dosis.<sup>12</sup>

- ⊗ **Oftalmológicos.** Se han publicado algunos casos de cataratas y hemorragias retinianas por el empleo de anovulatorios, agravamiento de miopía o astigmatismo, intolerancia a lentes de contacto.<sup>1,2</sup>
  
- ⊗ **GI.** Los efectos más frecuentes que los anovulatorios pueden generar en el tubo digestivo son las náuseas y vómitos. Otras complicaciones descritas son la aparición de pancreatitis reversible, dilatación de los sinusoides hepáticos y colitis isquémica. En ocasiones, los anticonceptivos hormonales pueden ser responsables de la aparición de adenomas hepáticos.  
Otros efectos digestivos descritos son los siguientes: síndrome de Budd-Chiari, hepatitis, ictericia y aceleración de colelitiasis en mujeres susceptibles, estreñimiento, cambios en el apetito, aumento de peso.<sup>1,2</sup>
  
- ⊗ **Hematológicos.** Es raro que aparezca una anemia aplásica por el uso de anovulatorios; como casos aislados, se han descrito púrpura trombocitopénica y síndrome urémico-hemolítico (insuficiencia renal, anemia hemolítica y trombocitopenia).<sup>1,2</sup>
  
- ⊗ **Endocrinometabólicos.** Los anovulatorios disminuyen la tolerancia a la glucosa, pueden elevar los niveles séricos de colesterol (los estrógenos aumentan su fracción HDL, y los progestágenos la disminuyen), y en raras ocasiones pueden dar lugar a galactorrea y amenorrea. Resulta curioso que en algunas mujeres la suspensión del anovulatorio puede retrasar hasta 15 meses la posibilidad de quedar embarazadas, mientras que en otras su retirada inducirá un aumento transitorio de la fertilidad. Los anticonceptivos hormonales aumentan los niveles de hormonas contrainsulares (hormona de crecimiento, cortisol, glucagón).<sup>1,2</sup>
  
- ⊗ **Dermatológicos.** Al igual que en las embarazadas, puede haber un aumento del número de melanocitos y del contenido en melanina intracelular y extracelular, que se manifiesta clínicamente en forma de cloasma o melasma. Otros efectos dermatológicos descritos son la posible agravación de porfiria cutánea tarda, porfiria variegata, porfiria aguda intermitente, acantosis nigricans, enfermedad de Mucha-Habermann (parapsoriasis varioliforme), angioedema, fotosensibilidad, alopecia, telangiectasias en forma de arañas vasculares y urticaria.<sup>1,2</sup>

⊗ **Oncológicos.** Aunque existe disparidad entre los estudios de los diferentes autores, parece ser que el tratamiento prolongado con anovulatorios puede acelerar el comienzo de cáncer de mama en mujeres susceptibles (menarquía antes de los 13 años de edad y con nuliparidad).  
En las mujeres usuarias de esta modalidad de anticoncepción parece disminuir a largo plazo la incidencia de carcinoma endometrial y ovárico.<sup>1,2</sup>

⊗ **Riesgo relativo de neoplasia**

El uso prolongado de anticonceptivos, o mujeres con antecedentes cancerígenos, o quísticos aumenta el riesgo de desarrollar algunos de los siguientes padecimientos:

Cáncer ovárico epitelial

Fibromas uterinos

Carcinoma endometrial

Enfermedad benigna de la mama

Aumentado Cáncer mamario: uso muy prolongado Dx <36 años de edad

Tumor hepático: Potencia estrógenica alta >30 años de edad

Melanoma no maligno

Cáncer de la vesícula

Tumores hipofisarios

Cáncer ovárico no epitelial

Cáncer colorrectal

⊗ **Sobre el metabolismo lipoprotéico y de carbohidratos**

Tanto los estrógenos como los progestágenos de los AO modifican el metabolismo lipídico, aunque de diferente modo. Los efectos se relacionan con la dosis y el tipo de esteroide; en la tabla VI se presentan los lípidos que se ven alterados por los AO, en líneas generales, los estrógenos disminuyen el colesterol total y el LDL colesterol y aumentan los triglicéridos y el HDL2, mientras que los progestágenos hacen lo contrario<sup>41</sup>.

LÍPIDO QUE SE MODIFICA	ESTRÓGENOS	PROGESTÁGENOS
Colesterol total	Disminuye	Aumenta
Triglicéridos totales	Aumenta	Disminuye
LDL colesterol	Disminuye	Aumenta
HDL colesterol y HDL 2	Aumenta	Disminuye

**Tabla VI. Lípidos que se ven alterados con el uso de AO<sup>11</sup>**

Los AO afectan también el metabolismo de los carbohidratos, fundamentalmente a través de las acciones de los progestágenos, pues los estrógenos prácticamente no tienen efectos. Los AO provocan aumento de la resistencia a la insulina, elevación de la insulina plasmática, disminución de la tolerancia a la glucosa y elevación de la glucosa plasmática. Estos cambios raramente alcanzan el rango patológico de la diabetes y las formulaciones modernas de baja dosis y los nuevos progestágenos tienen mucho menos efectos desfavorables sobre estos metabolismos.<sup>12,41</sup>

- ⊗ **Otros.** Los anticonceptivos hormonales pueden producir dolor y tensión mamarios, aumento de peso y de apetito y disminución subclínica del nivel sérico de vitamina B<sub>12</sub>. Así mismo, las mujeres durante la lactancia muestran disminución del contenido total de calcio y grasa en su leche si toman anovulatorios.<sup>12</sup>

### 1.8.9 Interacciones medicamentosas de los Anticonceptivos Orales.

- Diversos fármacos interactúan con los AO disminuyendo su eficacia al inducir enzimas microsómicas en el hígado, aumentando la globulina que une hormona sexual.

Algunos de los fármacos de uso común en esta categoría son los anticonvulsivantes fenitoína, fenobarbital, (y otros barbitúricos), la pirimidona y la carbamacepina y el antituberculoso, fampicina.

Cuando se ingieren estos medicamentos, las mujeres deben utilizar otros métodos de anticoncepción para máxima seguridad.

- Ampicilina, tetraciclina, rifampicina: pueden disminuir la eficacia del anticonceptivo, favoreciendo la aparición de metrorragias y pueden originar fallo de la contracepción.
- Por su parte, los anovulatorios disminuyen el aclaramiento del diazepam y aumentan el de lorazepam, favoreciendo la toxicidad de los antidepresivos tricíclicos.<sup>226</sup>

En la siguiente tabla se presentan los medicamentos que interaccionan con los AO.

Fármacos que disminuyen la eficacia de AO	Acción de los AO sobre otros fármacos
Penicilina y derivados	Aumentan el efecto de:
Rifampicina	Imipramina
Tetraciclina	Benzodiazepina
Cloramfenicol	Corticoide
Nitrofurantoina	Disminuyen el efecto de:
Griseofulvina	Insulina e hipoglucemiantes
Cotrimoxazol	Amitriptilina
Hidantoinas	
Fenobarbital	
Carbamazepina	
Fenacetina	
Fenilbutazona	
Aminofenazona	
Derivados Pirazolónicos	
Anticoagulantes cumarínicos	

**TABLA VII. Interacciones medicamentosas con los AO.**

## **2. RESULTADOS**

## 2. RESULTADOS

### 2.1 Reacciones adversas de Anticonceptivos Orales que han sido reportadas y están clasificadas por sistema y por tipo de cáncer.

La importancia de la Farmacovigilancia de los AO se determina por su amplio y diversos usos entre las mujeres y es importante su estudio porque los AO se consideran dentro de los primeros diez medicamentos que presentan las más severas reacciones adversas. Después de la catástrofe con la talidomida<sup>15,17,26</sup>. A continuación se presentan en la tabla VIII los diez medicamentos que presentan las reacciones adversas más importantes.

Orden	Medicamento	Reacción adversa
1	Practolol	Síndrome de oculomucocutáneo
2	Anticonceptivo Oral	Tromboembolismo
3	Analgésicos	Nefropatía
4	Fenformin	Acidosis Láctica
5	Aminas Simpaticomiméticas	Asma
6	Clioquinol	Neuropatía óptica
7	Estilbestrol	Adenocarcinoma transplacentaria
8	Cloramfenicol	Anemia aplásica
9	Halotan	Ictericia
10	Metisergid	Fibrosis Retroperitoneal

*Tabla VIII. Las más importantes reacciones adversas después de la talidomida.*

Lo anterior es comprobado con los resultados que se han obtenido a través de la investigación bibliográfica, de reportes y artículos donde se han realizado estudios acerca de los AO, y se mencionan las severas reacciones adversas que éstos han presentado en diversas poblaciones de mujeres expuestas a los AO, las reacciones adversas se han clasificado de acuerdo al sistema afectado y al tipo de cáncer.

## 2.1.1 Sistema Cardiovascular.

### 2.1.1.1 Trombosis Venosa

La trombosis, palabra de origen griego, que significa formación de coágulos en la sangre, es una condición que afecta a más de 2 millones de personas por año tan solo en Estados Unidos.

Diferentes factores contribuyen a la formación de trombos (o coágulos), entre los que se cuentan el reposo prolongado en cama (como ocurre después de algunos procedimientos quirúrgicos), dificultad de la circulación en las piernas por compresión del feto sobre las venas en la pelvis, trauma, lesiones cancerosas y en algunas pacientes como consecuencia del consumo de anticonceptivos orales.

La formación de un coágulo en las venas no constituye por sí sola un riesgo para la vida, pero implica una condición de peligro, ya que el trombo o coágulo puede desprenderse y viajar a través del sistema venoso, hasta el corazón y luego hacia los pulmones, situación potencialmente mortal; entidad que es conocida como tromboembolismo pulmonar. Las principales manifestaciones de la trombosis venosa son enrojecimiento, hinchazón, dolor y calor de la extremidad afectada (figura 2).



*Figura 2. Signos y síntomas de trombosis venosa.*

Desde hace varias décadas ya ha sido identificada la relación existente entre el consumo de anticonceptivos orales y el desarrollo de trombos o coágulos en la mujer, sin tener claro aún el por qué de este fenómeno; recientes estudios señalan el papel de los estrógenos (principal componente de las píldoras anticonceptivas), y de los factores que están ligados con el incremento de padecer trombosis venosa, entre los factores que contribuyen mas a la aparición de la trombosis son los que se enumeran a continuación: <sup>14,15</sup>

### 1) FACTOR HEREDITARIO

Un reciente estudio, publicado en la última edición de la revista médica Archivos de Medicina Interna, señala cómo el riesgo de presentar trombosis es mayor en aquellas mujeres con defectos hereditarios del sistema de coagulación sanguínea que utilizan anticonceptivos orales como método de planificación.

Muchos de los trastornos hereditarios de la coagulación pueden pasar inadvertidos en un principio, pero el uso de los anticonceptivos "precipita" o desencadena las alteraciones en el sistema de coagulación sanguínea, siendo mayor el riesgo de trombosis durante los primeros 6 meses a un año de iniciada la toma.

### 2) EVOLUCIÓN DE LOS AO

Específicamente el uso de anticonceptivos orales de tercera generación son los que están relacionados con un aumento en el número de casos de tromboembolismo en las mujeres. Esta asociación es sugerida por una investigación que publica la revista British Medical Journal. El estudio ha sido dirigido por Lene Mellemkir, de la Sociedad Danesa del Cáncer, quien estudió los ingresos hospitalarios de personas que se encontraban en una edad entre 15 y 49 años con problemas de embolia pulmonar, trombosis venosa y otras alteraciones trombóticas. Los resultados de este estudio se correlacionaron con los datos sobre evolución del consumo de anticonceptivos orales de tercera generación.

En la actualidad las píldoras de la tercera generación representan un alto porcentaje del total de anticonceptivos.

El estudio demostró que los ingresos por tromboembolismo entre las mujeres han ido aumentando, en cambio el número de ingresos de los hombres permaneció

El aumento del riesgo en los anticonceptivos de tercera generación respecto a los de segunda es verídico, y se citan cuatro estudios anteriores al de Lene Mellekirk en donde se indica que en términos absolutos la diferencia es pequeña, pero con esto se llega a la determinación de tener como primera elección los anticonceptivos orales de segunda generación antes que los de la tercera. <sup>16,19,20,21</sup>

También se encontró que el más alto riesgo es en mujeres jóvenes y sanas, como se muestran en la tabla IX. Las características de las mujeres en estudio, que utilizaron los anticonceptivos por primera vez, estos efectos se observaron durante el primer año de uso, y estas mujeres desarrollaron trombosis venosa. <sup>16,22</sup>

Variable	Usuarías de AO (n=14)	No usuarias de AO (n=14)
Edad (años)	26.4 ± 1.1	26.7 ± 1.3
Peso (Kg)	58.1 ± 1.2	61.2 ± 2.8
Presión arterial (pulso/min <sup>-1</sup> )	183.0 ± 3.0	186.0 ± 2.0

**Tabla IX. Características de los individuos en estudio. <sup>22</sup>**

### 3) INTENSIDAD DE USO

Otro de los factores determinantes es el tiempo de uso de los AO, ya que se ha encontrado que las mujeres que los han usado por tiempos prolongados entre 5 y 10 años tienen mayor riesgo a presentar dicho riesgo, así como la condición física influye en el padecimiento, pues existen cambios en la actividad fibrinolítica que dependen de este factor. <sup>22</sup>

### 4) CONSUMO DE TABACO

También se encuentra una causa asociada que incrementa el riesgo de enfermedades vasculares, como es el tabaco, se ha comprobado en mujeres sobre todo mayores de los 35 años que son fumadoras, esto ha incrementado la mortalidad por problemas vasculares, si a esto se le adiciona en particular el uso de OA de generaciones nuevas. <sup>36</sup>

### **2.1.1.1.1 Posible mecanismo de la formación de trombos por el uso de AO**

Los investigadores concluyen que los anticonceptivos orales pueden causar mutación protrombotica. Aunque el mecanismo exacto por el cual los anticonceptivos orales provocan trombosis venosa no se conoce, se piensa que es resultado de la interacción del uso del contraceptivo oral y el factor V, que interviene en la coagulación..

El uso de los AO ha sido asociado con hipercoagulabilidad, y datos reportados han seguido sustentando un incremento de riesgo de desorden tromboembólico, particularmente trombosis venosa. Entre los componentes de los AO de la tercera generación, el estrógeno y progestina, juegan un rol en los cambios hemostáticos.<sup>16,20</sup>

Los AO son claros activadores entre coagulación y fibrinólisis como demuestran los cambios, el indicador molecular de este sistema: incrementos en fragmento protrombina 1+2 y el complejo trombin-antitrombin.

Los AO tienen el potencial de cambiar los parámetros hemostático que han sido ligados a un estado hipercoagulable. Si bien estos cambios no pueden conducir a la formación de trombos por sí mismo, esto se puede incrementar con un estímulo, particularmente en personas físicamente inhabilitadas, lo cual ha sido demostrado, pues activa la coagulación y la fibrinólisis.

El completo incremento en la actividad fibrinolítica es producida por un incremento del tejido activador de plasmógeno y un decremento en la actividad inhibidora de plasmógeno activador. La magnitud de estos cambios dependen de la intensidad de uso y de la buena condición física.<sup>22</sup>

### **2.1.1.2 Hipertensión**

Se han mostrado antecedentes de hipertensión en usuarias de AO, algunas de las mujeres que más tarde desarrollaron episodios isquémicos. Esta siempre ha sido leve, con una presión diastólica de menos de 110mm, un investigador consideró que la hipertensión era el único factor predisponente que podía correlacionar con los episodios de afección arterial, se citan pacientes que desarrollaron hipertensión y papiledema que se aliviaron cuando la píldora fue suspendida y recurrieron cuando se volvió a ingerir.

Con otros estudios se ha demostrado una elevación en las presiones sistólica y diastólica en mujeres estudiadas durante 4 años, estas pacientes no volvieron a padecer esta elevación de presión después de 3 meses de suspender el uso de las preparaciones. Observaciones similares han hecho otros investigadores.<sup>10</sup>

## **2.1.2 Sistema Nerviosos**

### **2.1.2.1. Migraña**

La Migraña es el tipo más común de dolor de cabeza, 24 millones de americanos han sufrido de migraña en algún momento. La migraña es 3 veces más común en las mujeres que en los hombres. Las personas con un historial familiar fuerte de migrañas tienen mayor posibilidad de padecerla. La migraña es un dolor de cabeza con latidos, que resulta de una contracción y expansión de las arterias craneales (las arterias del cerebro). Las migrañas comienzan en la niñez o en la adolescencia y regresan a través de la vida adulta.

La migraña es causada por la relación entre el tejido del cerebro y la circulación sanguínea. Algunas de las cosas que provocan la migraña son el ciclo de estrógeno (un provocador significativo), el insomnio, los cambios en la presión ambiental, y el hambre.

La evaluación de la influencia del uso de los anticonceptivos orales sobre la migraña y otras cefaleas vasculares es probablemente una de las tareas más difíciles que afrontan los investigadores en este campo. Desde que por primera vez se utilizó la píldora, la cefalea fue considerada como un efecto secundario importante pero el grupo de edad afectado y la gran frecuencia de cefalea vascular en la población normal hicieron altamente probable que una proporción apreciable de quienes toman la píldora sufriera dolores de cabeza.

En un estudio se encontró que pacientes remitidos a una clínica neurológica eran por dolor de cabeza, y del total de los pacientes con cefalea vascular el 60% eran mujeres, quienes comenzaron a presentar síntoma antes de la edad de los 40 años. De las cuales la mitad presentaba dolor de cabeza recurrente y la otra mitad correspondían a migraña y estas últimas fueron usuarias de AO, pero de acuerdo a estudios posteriores indican que la migraña es presentada en mujeres que empiezan a tomar la píldora, y que antes no padecían de cefaleas.<sup>10,41</sup>

### **2.1.3 Oftálmicos**

#### **2.1.3.1 Trastornos Oftálmicos Diversos**

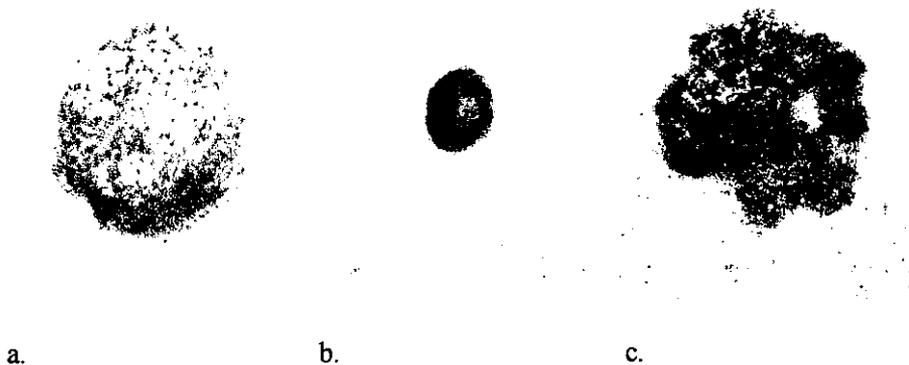
Varias investigaciones han reportado diversas afecciones oculares como son hinchazón de los discos ópticos, neuritis retrobulbar, oclusión arterial retinaria, y proptosis con oftalmoplejia que se asemeja a un seudotumor, término que se suele usar para describir síntomas como dolor de cabeza y visión borrosa, que se presentaron en mujeres que tomaban la píldora.

Los casos más frecuentes fueron edema de la retina y periflebitis después del uso de Enovid, también se mostraron defectos de campo por oclusión de la arteriola retiniana. También hubo quien presentó papiledema o neuritis retrobulbar, y pacientes con hemiplejia por oclusión de la arteria cerebral media o en algunos casos de oclusión de la arteria cerebral posterior, por lo que hubo defectos del campo visual. Sin embargo, aparte de esto, gran parte de los trastornos comunicados ocurren en números tan pequeños que, siendo lo suficientemente común en las mujeres de este grupo de edad de cualquier manera, su ocurrencia es probablemente accidental. Sin embargo, el papiledema considerado como una hinchazón bilateral mensurable de los discos ópticos con congestión venosa donde es poco alterada la agudeza visual, y la neuritis retrobulbar que es asociada con pérdida de la visión donde suele haber dolor al movimiento del ojo, requieren atención más cuidadosa, debido a que estos trastornos han sido reportados en números bastante grandes y más consistentemente.<sup>10</sup>

## 2.1.4 Dermatológico

### 2.1.4.1 Melanoma

El melanoma es una enfermedad de la piel en la que se encuentran células cancerosas (malignas) que le dan color a la piel (melanocitos). El melanoma generalmente ocurre en adultos, pero puede ocasionalmente encontrarse en niños y adolescentes. La piel protege el cuerpo contra el calor, la luz, la infección y las lesiones. Está constituida de dos capas principales: la epidermis (la capa exterior) y la dermis (la capa interior). Los melanocitos se encuentran en la epidermis y contienen melanina, la cual le da el color a la piel. El melanoma es un tipo de cáncer más grave que los cánceres de la piel más comunes, como por ejemplo el cáncer de células basales o el cáncer de células escamosas, los cuales se originan en las células basales o escamosas de la epidermis. En la figura 3 se presentan las lesiones que identifican un melanoma.



*FIGURA 3. Lesiones que identifican un melanoma en la piel a. Halo inflamatorio de color rojizo en una lesión pigmentada de superficie irregular. Se trata de un melanoma de extensión superficial. b. Lesión melanocítica que presenta una superficie elevada pero de forma regular y se trata de un nevus melanocítico adquirido c. Lesión melanocítica mayor de 6 mm de diámetro con bordes irregulares y grandes cambios en la superficie sobre todo de coloración. Se trata de un melanoma de extensión superficial.*

En los últimos 20 años, la incidencia de melanoma ha crecido rápidamente en la población blanca en los Estados Unidos y otras partes del mundo, un riesgo para tal padecimiento es la exposición al sol, esto aumenta la incidencia; otro factor que se reporta es el uso de estrógenos solos o combinados con progesterona, ya que aumentan el número de melanocitos y su contenido de melanina y puede causar hiperpigmentación de la piel, por lo que han sido implicados como posible factor de riesgo en el desarrollo de melanoma, su incidencia aumenta en mujeres alrededor de los 50 años. Por lo que se han realizado estudios con mujeres usuarias y no usuarias de anticonceptivos.

Este estudio se examinó prospectivo entre la asociación del uso de AO y diagnósticos de extensión superficial y melanoma nudular, cerca de 183,693 mujeres blancas premenopáusicas, 146 casos fueron confirmados durante el seguimiento de 1976 y 1994 en un estudio de cuidados de la salud o sus siglas en inglés NHS, y 106 casos fueron confirmados de 1989 a 1995 en NHS II.<sup>24</sup>

También se encontró que aumenta el riesgo con ciertos factores como son:

- Exposición intensa a radiación ultravioleta
- Historia familiar o personal de melanoma maligno
- Síndrome de nevus displásico
- Piel, cabellos y ojos claros
- Fácil tendencia a quemadura y dificultad para la pigmentación
- Quemaduras solares ampollosas dolorosas, especialmente en la infancia

Se observó un significativo doble incremento en riesgo de melanoma, en usuarias de AO comunes comparado con las que nunca usan. Pero aun el riesgo se incrementó con aquellas mujeres que han usado AO por más de 10 años.

Por lo que podemos resumir que el riesgo de melanoma premenopausal puede ser incrementado entre mujeres quienes usan AO, particularmente entre las que los han usado por tiempos prolongados.

## 2.1.5 Oncológicos

Algunas causas conocidas de cáncer en humanos son: genotoxicidad, inmunosupresión, actividad hormonal, entre otras. La Farmacoepidemiología ha revelado importantes diferencias en cánceres de acuerdo a la localización geográfica, estilo de vida, dieta y edad. En donde los factores de riesgo mayores son: tabaco (30-40%), dieta (30-40%), otros estilos de vida como obesidad, alcohol, exposición al sol y comportamiento de reproductividad (edad del primer embarazo, número de embarazos, duración de uso de AO, duración del tratamiento de sustitución hormonal), infecciones (virus), diagnósticos con R-X, aunque depende de la potencia y de la duración de exposición de cada agente.<sup>12,13</sup> En la tabla X, se muestran las causas de mayor incidencia de algunos cánceres que se asocian a varios factores. Y se observa que la mayor incidencia es el cáncer de seno. Existen agentes que son precursores también del cáncer como los ejemplos que tenemos en la tabla XI.<sup>12,14</sup>

Orden de incidencia	Sitio del Cáncer	Conocida o probable causa
1	seno	Hormonas ováricas
2	pulmón	Tabaco
3	colon	Baja fibra
4	próstata	Testosterona
5	útero	Estrógenos
6	melanoma	Rayos UV
7	ovario	ovulación

**Tabla X. Sitios del cáncer que han ido incrementando y algunas causas que los provocan**<sup>12</sup>

Por lo que se puede apreciar son múltiples los factores que pueden causar cáncer, y así muchas las sustancias, especialmente las hormonas que afectan a la población femenina, en la tabla X se presentan algunos agentes químicos que mayormente contribuyen al desarrollo de cáncer, estos factores son dados por la International Agency for research on Cáncer (IARC), en los Estados Unidos de América.<sup>12</sup>

Químicos de Exposición	En los procesos Industriales	Medicamentos
Arsénico	Producción de aluminio	Clorambucil
Asbestos	Gasificación de hulla	Ciclofosfamida
Benceno	Fundición de hierro	Ciclosporin
	Industria de gomas	Dietilestilbestrol
Contenido de talcos	Manufactura de zapatos	Terapia de reemplazamiento con estrógenos
Fibras de asbestos		Anticonceptivos orales (combinados)
		Anticonceptivos orales (secuenciales)

**Tabla XI. Agentes químicos que son causa de cáncer en humanos. "**

Como podemos observar unos de los agentes que causan cáncer son los medicamentos ampliamente usados por la mujer como se menciona en la tabla XI a los AO. Estos datos se pueden verificar con los resultados de otros estudios que se han realizado. Los siguientes casos que se presentan a continuación son de mujeres que han estado bajo tratamiento hormonal y han presentado diferentes tipos de cánceres o que han afectado a su descendencia mediante el embarazo con el uso de AO.

### 2.1.5.1 Neuroblastoma

El neuroblastoma es un tumor canceroso que comienza en el tejido nervioso del cuello, el pecho, el abdomen o la pelvis, pero que usualmente se origina en los tejidos de la glándula adrenal del abdomen. Para cuando viene a diagnosticarse, normalmente el cáncer ya se ha diseminado (se ha dado una metástasis), siendo los sitios de metástasis más comunes los ganglios linfáticos, el hígado, los pulmones, los huesos y la médula ósea. El neuroblastoma es un tumor que aparece predominantemente en la primera infancia; se diagnostica antes de los cinco años de edad en dos tercios de los niños que lo padecen. Frecuentemente está presente desde el nacimiento, pero no se detecta hasta más tarde; en casos extraordinarios, el neuroblastoma se puede detectar antes del nacimiento mediante una ecografía del feto. Los síntomas más comunes del neuroblastoma son el resultado de la presión que ejerce el tumor o el paciente puede sentir dolor en los huesos debido a que el cáncer se ha extendido hasta ellos

Esta temprana edad de diagnóstico indica una posible relación etiológica con preconcepción y una exposición de útero. Varios estudios epidemiológicos han reportado asociaciones con una variación de medio ambiente y otras exposiciones. De estos factores de riesgo, algunos estudios han encontrado un incremento de riesgo de neuroblastoma asociado con el uso de *hormonas sexuales* antes o durante el embarazo.

Así mismo, los resultados reportados <sup>23</sup> han sido inconsistentes, ya que este padecimiento depende de las indicaciones específicas del uso de la variedad de AO, los tipos de hormonas usadas, y la potencia de la asociación entre estudios. Sin embargo se observó un incremento de riesgo para niños quienes sus madres tomaron AO un mes antes de la concepción y durante el primer trimestre, en comparación con madres que no usaron AO.

También otros autores <sup>23</sup> encontraron asociaciones específicas en madres que utilizaron tratamientos de hormonas sexuales para concebir, usadas 3 meses antes de la concepción y durante el embarazo. Puesto que existen indicadores elevados asociados con la exposición del feto al medicamento de fertilidad, por lo que la afección aumenta el doble en varones que han sido concebidos a través de la inducción de la ovulación, comparado con niñas.

Otros factores que también influyen en el riesgo, son mujeres con previa historia de aborto o partos en donde el producto ha nacido muerto.

### 2.1.5.2 Cáncer de Seno

En algunos países desarrollados, el cáncer de seno es el más común de muerte en la mujer. En este artículo <sup>13</sup> se reporta que el porcentaje más alto de mortalidad entre mujeres de cáncer de seno es en el Reino Unido y el menor porcentaje es en España. Dicho artículo informa que entre los factores predisponentes se encuentran:

- Historia familiar en enfermedad de seno
- Menopausia
- Edad avanzada a la que tuvo su primer hijo
- Temprana edad de menarquia
- Periodo en el que uso AO

Se encontró una relación en el incremento del riesgo de cáncer de mama entre el uso prolongado de AO y la Terapia de Sustitución Hormonal en mujeres jóvenes. La Terapia de Sustitución Hormonal se ha convertido en un procedimiento corriente para las mujeres posmenopáusicas. Hasta ahora se han realizado pocos estudios sobre los posibles efectos de la Terapia de Sustitución Hormonal en los trazos mamográficos parenquimales. En los reportes de estudios realizados de epidemiología indican que la Terapia de Sustitución Hormonal produce incremento en el riesgo en grupos específicos como mujeres que han recibido una alta dosis, aquellas que están experimentando menopausia natural, y aquellas con una historia de enfermedad benigna, mujer nulípara y aquellas que se han inyectado estrógenos. Lo cual concuerda con otros estudios reportados por otros autores. <sup>28,29,30,31,32,33,34,35</sup> En estos informes se describe principalmente una intensificación de la densidad de la mamografía o un presunto aumento de la hiperplasia glandular en las mujeres después de la Terapia de Sustitución Hormonal. Otros autores han observado una mayor incidencia de trazos mamográficos indicadores de un riesgo en mujeres que recibían Terapia de Sustitución Hormonal.

La población analizada en este estudio fueron mujeres posmenopáusicas que habían recibido Terapia de Sustitución Hormonal secuencial durante un promedio de 2.34 años con 0.625 mg de estrógeno conjugado durante 21 días y 5 mg de medrogestona los días 12 a 21, sin tomar ninguna tableta durante los últimos siete días del ciclo. Las pacientes con antecedentes de carcinoma fueron excluidas.

Se determinó la incidencia de mujeres que presentaban cambios mastopáticos, la incidencia de fibroadenomas, lesiones quísticas y lesiones malignas.

Otros autores señalan que el tratamiento con estrógenos solamente promueve el agrandamiento de quistes y fibroadenomas, mientras que el tratamiento con una combinación de estrógeno y progesterona tiende más a estar asociado a un aumento difuso de la densidad. <sup>28,29,30,31,32,33,34,35</sup>

Los resultados apoyan la hipótesis de que la Terapia de Sustitución Hormonal podría causar cambios en el parénquima mamario. La mastopatía se describe como una proliferación benigna del parénquima mamario, que puede deberse a hiperplasia del tejido intersticial, de conductos o del parénquima glandular. Los cambios mastopáticos se observaron con mucho mayor frecuencia en mujeres con Terapia de Sustitución Hormonal que en mujeres sin Terapia de Sustitución Hormonal. <sup>13,26,27,28,29</sup>

## **2.1.6 Endocrinometabólicos**

### **2.1.6.1 Metabolismo de la glucosa**

Se ha demostrado que tanto la tolerancia a la glucosa bucal como la intravenosa esta alterada en quienes usan los AO, y que las mujeres usuarias tenían un aumento en los lípidos y lipoproteínas séricas. De hecho, 13% de las mujeres de estos estudios tenían diabetes mellitus, aunque no se presento glucosuria. También se encontró que las mujeres tenían elevadas las cifras de triglicérido sérico en ayuno. Además encontraron que estas tendencias volvían a lo normal al suspender la administración de la píldora. Esto pudiera ser debido a que el componente estrógeno causó un cortisol plasmático elevado y esto entonces produjo una diabetes por esteroide. De hecho un autor encontró que los valores de cortisol plasmático eran altos en las mujeres usuarias de AO. <sup>10</sup>

Si bien se puede decir que estos datos aumentan la posibilidad de cambios ateroscleróticos que ocurren después de muchos años de exposición a los AO. Algunos investigadores no están de acuerdo con estos datos y consideran que las píldoras con baja cantidad de estrógeno mejoran la tolerancia a la glucosa. <sup>38</sup>

Otro estudio fue emprendido a determinar usuarias de anticonceptivos orales en una población representativa de mujeres de Estados Unidos, obteniendo datos en la medición de niveles elevados en el metabolismo de glucosa. Se realizó una comparación de mujeres quienes usan AO, quienes nunca han usado y quienes usaron. La mayoría fueron usuarias comunes usando una formulación de baja dosis de estrógenos. Las dos preparaciones más comunes fueron 1) trifásicas conteniendo 0.035mg de etinil estradiol y 0.5, 0.75, y 1 mg de noretindrona y 2)monobásica conteniendo 0.035mg de etinil estradiol y 1 mg de noretrindona.

Las usuarias comunes de AO y las que algunas vez usaron, no tuvieron elevadas las mediciones del metabolismo de glucosa, pero las que tuvieron niveles altos fueron las que empezaron a usar los AO, aunque estos niveles fueron poco significativos.<sup>39,40</sup>

## **3. DISCUSIÓN**

### 3. DISCUSIÓN

Debido a que la seguridad del uso de los medicamentos nos afecta a todos, debemos estar alerta ante la posibilidad de que los medicamentos algunas veces causen perjuicio, ya que la seguridad absoluta –toxicidad cero- es inalcanzable e incluso los fármacos más inocuos pueden ser peligrosos en algunas ocasiones, por estas razones es que debemos conocer como funciona la Farmacovigilancia, y este trabajo será de mucha utilidad para aquellos que no la conocen.

Mediante la realización de este trabajo se encontró que existe poca información a cerca del tema de Farmacovigilancia, y más aún información de las reacciones adversas notificadas en México pues la información recopilada son casos que se han dado en Estados Unidos, principalmente, y en otros países.

En un país como México, en el que prácticamente todos los fármacos originales son descubiertos y desarrollados en otros países, la Farmacovigilancia debería desempeñar un papel preponderante, pues la población que ha sido sometida a los nuevos fármacos es generalmente distinta de nuestra población, y bien podría darse el caso de que por idiosincrasia (diferencia genética) o por tener hábitos alimenticios diferentes, los efectos y/o las reacciones adversas podrian divergir de lo reportado previamente en la literatura científica.

Por lo que esta investigación es particularmente valiosa para farmacéuticos u otros profesionales que están relacionados con la seguridad de los fármacos, que trabajen es hospitales o en la comunidad. Igualmente para que estudiantes de Medicina y Farmacia obtengan alguna enseñanza de su contenido, el futuro de la seguridad de los fármacos está, en gran medida, en sus manos.

El propósito de este trabajo fue satisfacer la necesidad de una investigación básica a modo de introducir al tema de la comunicación que debe existir entre los profesionales de la salud y las autoridades en salud de reacciones adversas, con ejemplos, como son las reacciones adversas que se han presentado en los anticonceptivos orales, procedentes de fuentes veridicas y confiables. Lo cual lleva a un análisis de las RAM que han sido reportadas o notificadas, como se ve en los resultados, y podemos observar que el sistema más afectado es el hematológico pues en gran parte de la información se encontró la trombosis venosa, seguida de cáncer de mama, y otros tipos de cánceres, asi como el sistema nervioso también es afectado, estos dos primeros sistemas reportados

son las más comunes que se presentan en mujeres consumidoras de AO, además se debe aclarar que otros factores de riesgo están muy relacionados, entre los que destacan el factor hereditario y el consumo de tabaco, pues son predisponentes para desarrollar este tipo de RAM, también cabe destacar que estas RAM se presentan en aquellas mujeres quienes consumen AO por tiempos prolongados, como es el caso de mujeres que reciben la Terapia de Sustitución Hormonal, pues son las más expuestas a padecerlas como es comprobado con los resultados presentados de cáncer, lo relevante de esta recopilación es que solo se contemplan una cierta población de mujeres usuarias y el número de RAM reportadas son altas, pero falta preocupación por parte de los profesionales de la salud por las reacciones adversas que no son notificadas, lo cual nos indica la falta de interés por la educación en notificar y de llevar un monitoreo de los AO, ya que estas reacciones se presentan muy comúnmente, los informes recopilados solo son una idea de la cantidad de RAM que se presentan.

Como observamos los AO tienen un amplio uso principalmente en la prevención del embarazo, también tiene otros beneficios que ayudan a problemas característicos de la mujer y esto nos lleva a un análisis de su riesgo-beneficio. Con el descubrimiento de fármacos nuevos de mayor eficacia, es necesario sopesar su eficacia terapéutica (beneficio) frente a la posibilidad de que causen efectos secundarios (riesgo).

Son severos los riesgos que se tienen al consumir los AO, estos riesgos se ven incrementados con ciertos factores, por lo tanto, para que sean seguros los AO se necesita de un estricto control y una buena vigilancia, pues así se podrían descubrir las RAM graves e inesperadas y se podría evitar el riesgo y puede ser mayor el beneficio, pero desafortunadamente sólo existe un centro de Farmacovigilancia en México, además de que aún no cumple con las funciones de un Centro Nacional pues no son reportadas todas las posibles reacciones adversas en el país, por eso, el incremento de lesiones y muertes por causa de RAM como consecuencia de la falta de vigilancia hacia los medicamentos.

Con todo lo mencionado anteriormente se destaca la participación que tiene el Químico Farmacéutico Biólogo como profesional en la Farmacovigilancia, pues son imprescindibles sus conocimientos a cerca de las RAM, ya que por eso el farmacéutico es llamado cada vez más a tomar roles más activos en la educación del público y la investigación del uso seguro y eficaz de los medicamentos. Aunque las autoridades sanitarias de algunos países únicamente aceptan informes de reacciones adversas enviados por médicos u odontólogos, también

los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios, pueden contribuir a la vigilancia de la seguridad tanto en la comunidad como en hospitales. Un paciente puede confiar sus reacciones adversas al farmacéutico que le ha dispensado el medicamento. Además tanto las farmacias de hospitales como las oficinas de farmacia deben estar alerta en cuanto a posibles reacciones adversas, tomando nota de los tratamientos concomitantes que puedan haber prescrito para tratar una reacción o mediante la observación específica de los pacientes.

Hasta aquí se ha mencionado un lugar donde es indispensable la Farmacovigilancia, pero también la Industria desempeña dos papeles principales en la Farmacovigilancia, en primer lugar debe fomentar la recolección e investigación de información sobre reacciones adversas para poder informar sobre la seguridad de sus fármacos. En segundo lugar, debe de cumplir su obligación con las autoridades comunicando urgente y/o periódicamente todas las RAM de acuerdo con la normativa vigente en el país que se esté investigando.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia en México, requiere de la creación de Centros de Farmacovigilancia, aunque uno esta en la propia Dirección General de Control de Insumos para la Salud, se necesitan ahora en las diversas regiones del país para que funcionen en forma de red. Con la finalidad de recibir informes sobre la detección de sospechas de RAM por parte de los profesionales de la salud, evaluarlas, valorarlas y retroalimentarlas al Sistema y a los Centros de Farmacovigilancia.

La Farmacovigilancia necesita instalarse en México sin retardo alguno y con la participación de todos los sectores para lograr medicamentos cada vez más efectivos y seguros, sin duda esta revisión bibliográfica de Farmacovigilancia en los anticonceptivos orales ayudará a tal propósito.

Esperando que con la ayuda de este trabajo bibliográfico exista una mayor concientización y se conozcan las comunicaciones de reacciones adversas. De todos depende que los pacientes reciban el mejor trato posible.

## **4. CONCLUSIONES**

#### 4. CONCLUSIONES

Al realizar la recopilación de información bibliográfica de reacciones adversas de anticonceptivos orales, se concluye que las reacciones adversas con mayor incidencia en mujeres usuarias de AO son: trombosis venosa y cáncer de seno. Los anticonceptivos que mayormente provocan dichas reacciones adversas son los llamados de la tercera generación y los que tienen altas dosis de estrógenos.

Se analizó su riesgo-beneficio, concluyendo que hace falta una vigilancia intensiva en el uso de los AO debido a que su riesgo es alto, y que este riesgo tiene factores predisponentes como son principalmente tiempo de uso y el consumo de tabaco y se concluye que al controlar dichos factores teniendo un cuidadoso seguimiento se puede obtener un mayor beneficio de los AO.

Debido a que las reacciones reportadas en este trabajo han sido presentadas en otros países, puesto que en México no hay reportes, se concluye que se necesita de la aplicación inmediata de la Farmacovigilancia en México.

Es importante la Farmacovigilancia por la gran influencia que tiene en la prevención de la salud, pues debido a esta actividad se pueden prevenir numerosas muertes.

La participación del Q.F.B. en la Farmacovigilancia es de gran importancia, ya que puede utilizar sus conocimientos a cerca de las RAM, la investigación y evaluación de nuevos fármacos y con esto asegurar que sean eficaces, así asegurarse que las RAM sean registradas y comunicadas.

## **5. ANEXOS**

# ANEXO 1

## FORMULARIO VOLUNTARIO DE LA FDA

# PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN DE PRODUCTOS MÉDICOS DE LA FDA

Para notificación voluntaria por profesionales de la salud de efectos adversos y problemas de productos

A. Información del paciente			
1. Identificación del paciente Confidencial	2. Edad en el momento de la reacción Fecha de nacimiento	3. Sexo <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino	4. Peso ____ libras ____ Kg
B. Efecto adverso o Problema del producto			
1. <input type="checkbox"/> Efecto adverso y/o		<input type="checkbox"/> Problemas del producto (p.ej., defectos/mal funcionamiento)	
2. Resultados atribuidos al efecto adverso (marcar todos si corresponde)			
<input type="checkbox"/> Muerte _____ <input type="checkbox"/> Amenaza para la vida <input type="checkbox"/> Hospitalización inicial o prolongada		<input type="checkbox"/> Discapacidad <input type="checkbox"/> Anomalia congénita <input type="checkbox"/> Requirió intervención para prevenir defectos/daño permanente <input type="checkbox"/> Otros _____	
3. Fecha de la reacción		4. Fecha de esta comunicación	
5. Describa el efecto o problema			
6. Pruebas y datos de laboratorio, incluyendo fechas			
7. Otros antecedentes importantes, incluyendo cuadros preexistentes (p.ej., alergias, embarazo, uso de alcohol y tabaco, disfunción hepática/renal, etc)			
C. Droga(s) sospechosa(s)			
1. Nombre (indicar potenciamarcada y rótulo, si se conoce) #1 _____ #2 _____			
2. Dosis, frecuencia y vía usada #1 _____ #2 _____		3. Fecha del tratamiento (si se desconoce, indicar duración) #1 _____ #2 _____	
4. Diagnostico para el uso (indicación) #1 _____ #2 _____		5. Reacción desapareció después de suspender el uso o reducir la dosis #1 <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> no corresponde #2 <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> no corresponde	
6. Lote # (si se conoce) #1 _____ #2 _____	7. Fecha de vencimiento (si se conoce) #1 _____ #2 _____	8. Reparación del suceso después de la readministración #1 <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> no corresponde #2 <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> no corresponde	
9. NDC#(solamente para problemas del producto)		#2 <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> no corresponde	
10. Drogas concomitantes y fechas del tratamiento (excluyendo el tratamiento de la reacción)			

## Formulario voluntario de la FDA

## D. Dispositivo médico sospechoso

1. Marca registrada

2. Tipo de dispositivo

3. Nombre y dirección del fabricante

4. Usuario del dispositivo

 Profesional de la salud usuario lego/paciente Otros

5. Fecha de vencimiento

5

modelo# \_\_\_\_\_

catálogo# \_\_\_\_\_

serie# \_\_\_\_\_

lote# \_\_\_\_\_

otros# \_\_\_\_\_

7. Si apareció indicar fecha

8. Si desapareció indicar fecha

9. ¿ El dispositivo esta disponible para su evaluación? (no enviar a la FDA)?

 si no devuelto al fabricante en fecha

10. Productos médicos simultáneos y fecha de la terapéutica

(excluyendo el tratamiento del efecto)

## E. Informante (véase sección de confidencialidad)

1. Nombre, dirección y teléfono

2. Profesional de la salud

 si  no

3. Ocupación

4. Notificación también a:

 Fabricante Institución del usuario

5. Si ud. No desea que su identidad sea conocida por el

fabricante, marque "x" en este cuadro  Distribuidor

## CONSEJOS ACERCA DE LA INFORMACIÓN VOLUNTARIA

Informe experiencias con:

- Medicamentos (fármacos o productos biológicos)
- Dispositivos médicos (incluyendo los de diagnóstico in vitro)
- Productos especiales de nutrición (suplementos) dietéticos, alimentos medicinales, alimentos para lactantes
- Otros productos regulados por la FDA

Informe los efectos adversos GRAVES. Un efecto es grave cuando el resultado es:

- Muerte
- Amenazante para la vida (riesgo real de muerte)
- Hospitalización (inicial o prolongada)
- Discapacidad (significativa, persistente o permanente)
- Anomalía congénita
- Intervención necesaria para prevenir daño o trastorno permanente

Informe aun cuando:

- Ud. no esta seguro de que el producto sea la causa del suceso
- Ud. no sepa todos los detalles

Informe problemas con los productos en lo referente a la calidad rendimiento o seguridad, como:

- Sospecha de contaminación
- Estabilidad dudosa
- Componentes defectuosos
- Envase o rotulado deficientes

Cómo informar:

- Complete las secciones que correspondan a su comunicación
- Use la sección C para todos los productos, excepto dispositivos médicos
- Agregue páginas adicionales si es necesario
- Use un formulario para cada paciente
- Informe a la FDA o al fabricante (o a ambos)

Si su notificación involucra un suceso adverso grave con un dispositivo y éste sucedió en una institución fuera de un consultorio médico, dicha institución puede ser obligada legalmente a informar a la FDA y/o al fabricante.

Por favor, notifique al responsable de realizar el informe.

**CONFIDENCIALIDAD:** La identidad del paciente es mantenida en estricto secreto por la FDA y está totalmente protegida por ley. La identidad del informante puede ser comunicada al fabricante, a menos que se solicite lo contrario. Sin embargo, la FDA no revelará la identidad del informante en respuesta a pedidos del público, respetando la ley de Libertad de Información.

# ANEXO 2

FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE  
SOSPECHAS DE RAM DE LA  
SECRETARIA DE SALUD



## V. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: Diagnóstico, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

## VI. PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DE LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL	
Nombre y Dirección del laboratorio productor		Nombre y Dirección del Profesional	
TELEFONO:		TELEFONO:	
Fecha de recepción en el laboratorio Día ____ Mes ____ Año ____	¿Información en el periodo sospechado? Sí _____ No _____	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? Sí _____ No _____	
Origen y tipo de informe Especial Seguimiento Profesional de la salud Hospital	Estudio Pediátrico Asistencia extrahospitalaria	Tipos de Informes Origen:	hospital Inicial Asistencia extrahospitalaria Seguimiento

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA

## INSTRUCTIVO DE LLENADO

### SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

(LA INFORMACIÓN QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)  
ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A SUBDIRECCIÓN DE FARMACOEPA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS  
GAUSS NUMERO 4, 7º PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F. CP. 11590, TEL Y FAX 203-43-78 E-mail: opefium@mpnet.com.mx

#### 1 INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarse en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregar la edad de la madre.
- SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- ESTATURA.** Indicar la estatura del paciente en cm.
- PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.

#### 2 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:

- INICIO DE LA REACCIÓN.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento b) **DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACIÓN.** Indicar el diagnóstico clínico en certeza y/o presuntivo que motivó la modificación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas previas al momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detecta falta de respuesta terapéutica a un medicamento debe comunicarse como una reacción adversa. c) **CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuantía el resultado final.

#### 3 INFORMACIÓN DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

- Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación comercial, nombre de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria (En pediatría indicar la dosis por kg. De peso). Señalar la vía de administración así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.
- CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si discontinuó la reacción al suspender la medicación y/o se reanudó la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

#### 4 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

#### 5 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

- Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico alergias, embarazo.

#### 6 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

- Para laboratorios posteriores  
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
- Notificador inicial  
Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.  
Evento no serio de Estudio clínico al final del estudio  
Informe espontáneo serio: a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.  
Informe espontáneo evento no serio: a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación

## CONSIDERACIONES GENERALES

ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCIÓN EN HOJA BLANCA DE TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND  
ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: \_\_\_\_\_  
ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA \_\_\_\_\_  
ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.

# ANEXO 3

## LA TARJETA AMARILLA

## LA TARJETA AMARILLA

Lugar, Fecha ..... Nombre del médico ..... Función ..... Nombre en mayúsculas ..... Dirección ..... Número de teléfono .....	Paciente, apellido, nombre, fecha de nacimiento, número de identidad         <input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Hembra				
Reacción adversa: diagnóstico y descripción breve	Fecha en que se observó la reacción adversa				
Enfermedad principal					
	Forma Farmacéutica	Vía de administración	Dosis	Duración de la medicación Del                      Al	Afección o causa de la utilización del medicamento
Medicamento sospechoso					
Otros medicamentos					

Envíese una copia a la Comisión Reacciones Adversas a los Medicamentos.  
 Fack, S-M-4 01 Estocolmo 60.

# ANEXO 4

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN  
INDIVIDUAL DIRIGIDO A LA  
INDUSTRIA FARMACÉUTICA

**FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN INDIVIDUAL DIRIGIDO A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA, EN ESPAÑA.**

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA  MEDICAMENTOS AUTORIZADOS	Ø. Nº DE NOTIFICACIÓN DEL LABORATORIO
	Ø a. Nº DE NOTIFICACIÓN DEL SEFV
	¿CONOCE SI ESTA REACCIÓN ADVERSA HA SIDO COMUNICADA POR OTRA VÍA <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI (indicar): <input type="checkbox"/> CENTRO AUTONÓMICO <input type="checkbox"/> PUBLICACIÓN

**I. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA**

1. NOMBRES DEL PACIENTE	1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO	2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
7. DESCRIPCIÓN DE LA(S) REACCIÓN(ES) ADVERSA(S) (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).							8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/DESENLACE <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RAM CLÍNICAMENTE RELEVANTE <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN		
		DÍA	MES	AÑO	<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER		DÍA	MES	AÑO

Continuación...

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN INDIVIDUAL DIRIGIDO A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA, EN ESPAÑA.

**II. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO DEL LABORATORIO**

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VIA	17. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN	18. FECHAS DE INICIO FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE	

**III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA**

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VIA	22c. FECHAS DE INICIO FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)				

**IV. INFORME SOBRE EL LABORATORIO FARMACÉUTICO Y PROCEDENCIA DE LA NOTIFICACIÓN**

24a. NOMBRE DE RSM Y DEL LABORATORIO TEL.:  FAX:		24e. EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD POR PARTE DEL RSM (Opcional)		
24c. FECHA DE RECEPCIÓN EN EL LABORATORIO	24d. FUENTE DE INFORMACIÓN <input type="checkbox"/> ESTUDIO PUBLICACIÓN <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> PROFESIONAL SANITARIO / ESPONTANEA	24b. CÓDIGO DEL LABORATORIO (Nº DE LA DGPPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	
24f. FECHA DE NOTIFICACIÓN AL SEFV	INICIALES  PROFESIÓN:	25b. ORIGEN <input type="checkbox"/> HOSPITALARIO <input type="checkbox"/> EXTRAHOSPITALARIO  CIUDAD / PROVINCIA		

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN versión 3/2000

Continuación...

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN INDIVIDUAL DIRIGIDO A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA, EN ESPAÑA.

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Esta hoja es una adaptación del modelo CIOMS I de notificación de reacciones adversas a medicamentos, para la exclusiva utilización de los laboratorios farmacéuticos en su comunicación con el Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).
2. La comunicación de la sospecha de reacción adversa se realizará cuanto antes, dentro de un plazo máximo de 15 días naturales a contar desde que el laboratorio tuvo noticia de la misma.
3. Las reacciones adversas a productos sanitarios se comunicarán en este mismo formulario.
4. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del laboratorio y el número asignado a la notificación.

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR CORRECTAMENTE ESTA HOJA

El número de notificación del Laboratorio es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial con la que esté relacionada. Se aconseja que las dos primeras cifras correspondan al año en curso y las tres restantes correspondan a la numeración asignada por el laboratorio.

Este número se cumplimentará únicamente por el Centro Coordinador del SEFV.

1. Las iniciales del paciente, y también las del profesional sanitario que detectó la R.A., incluidas en el apartado 24d, se registrarán por las siguientes normas:
  - Las dos primeras posiciones por la izquierda están reservadas para las iniciales del primer y segundo nombre y las dos últimas para las del primer y segundo apellido.
  - Se colocará Ø en la primera posición si sólo se tiene un nombre, cuya inicial se situará en la segunda posición.
  - En caso de apellidos compuestos se utilizará únicamente las iniciales del primer componente del apellido compuesto. Ejemplos:

JLPG ..... José Luis Pérez González.

JPG ..... José Pérez González.

JLPR ..... José Luis Pérez-González y Rodríguez.

JPR ..... José Pérez-González y Rodríguez-Gómez.

- Al codificar apellidos, se prescindirá de preposiciones y artículos.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días, según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).

Continuación...

---

---

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN INDIVIDUAL DIRIGIDO A LA INDUSTRIA  
FARMACEUTICA, EN ESPAÑA.

7. Se describirá la posible reacción adversa de forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. Una notificación podrá acompañarse de cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
- 8-13b. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
14. El medicamento se identificará, a ser posible, por su nombre comercial, pudiéndose añadir, si se desea, su nombre genérico (DCI) entre paréntesis. En el caso de productos biológicos (vacunas, sueros, hemoderivados, etc.) se debe indicar además el número del lote administrado.
15. En el caso de que la administración no sea diaria, se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o el número de veces que se ha utilizado (indicando en este caso la dosis de cada toma, NO la dosis total).
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
22. Se indicará explícitamente si no se han tomado medicamentos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los medicamentos concomitantes se marcarán con un asterisco (p. ej.: \* AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.
- 24e. La evaluación de la causalidad por parte del Responsable de Seguridad de Medicamentos (RSM) será opcional. Pero en caso de realizarla se especificarán los criterios utilizados.

## **6. GLOSARIO**

## 6. GLOSARIO

**Acantosis.**- Lesión histológica de la epidermis, caracterizada por la hipertrofia del cuerpo mucoso.

**Acantosis nigricans.**- Pigmentación general y anormal de la piel con tumores papilares.

**Aclaramiento.**- Depuración; cantidad de sangre (ml/min) que se depura de una sustancia; cantidad de sangre que proporciona la cantidad de sustancia excretada en un minuto.

**Adenoma.**- Tumor epitelial, benigno generalmente, de estructura semejante a una glándula. Tumor cuya principal característica es la de poseer espacios tapizados de epitelio.

**Alopecia.**- Deficiencia natural o anormal de cabello.

**Amenorrea.**- Falta de menstruación. Es primitiva o secundaria según que aquella no haya aparecido en tiempo oportuno o haya cesado después de haber aparecido.

**Arteria cerebral posterior.**- Contribuye a la formación del círculo arterial del cerebro.

**Artritis.**- Inflamación de una articulación de causa infecciosa (bacteriana, vírica, micótica), inmunológica (por depósito de complejos antígeno-anticuerpo o autoinmunidad) o metabólica.

**Catarata.**- opacidad del cristalino o de la cápsula de éste órgano.

**Coagulación.**- Serie de eventos que evitan la pérdida de sangre por la formación de un coágulo.

**Cloasma.**- Coloración cutánea en placas de contornos irregulares de color amarillo oscuro, que aparece principalmente en la cara en las mujeres grávidas y en otros estados.

**Congestión venosa.-** Acumulación excesiva o anormal de sangre en los vasos de una parte.

**Cortisol.-** Glucocorticoide fisiológico producido por la corteza suprarrenal (hidrocortisona).

**Discos ópticos.-** Papila óptica, punto en la retina por donde penetra el nervio óptico.

**Displasia.-** Anomalía de desarrollo.

**Ecografía.-** Obtención de imágenes diagnósticas en dos dimensiones (bidimensional) por recepción de ecos rebotados de ondas ultrasónicas.

**Edema.-** Acumulación excesiva de líquido subcutáneo y espacio intersticial, en el tejido celular.

**Endometrio.-** Membrana mucosa de la cavidad uterina.

**Estroma.-** Trama de armazón de un órgano, glándula u otra estructura generalmente de tejido conjuntivo, que sirve para sostener entre sus mallas los elementos celulares, debe diferenciarse del parenquima o parte funcional.

**Fibrinólisis.-** Disolución de la fibrina por la acción de enzimas.

**Fibroadenoma.-** Adenoma que contiene tejido fibroso.

**Fibroma.-** Tumor benigno compuesto en sutotalidad de fibras de tejido conectivo.

**Galactorrea.-** Secreción abundante o excesiva de leche.

**Ganglio Linfático.-** Engrosamiento de forma, tamaño y estructura variable, en el trayecto de un nervio.

**Glucosuria.-** Presencia de glucosa en la orina, en especial cuando excede la cantidad normal de 100 a 200 mg/ml.

**Hemiplejia.-** Parálisis de un lado del cuerpo.

**Hiperplasia.-** Multiplicación anormal de los elementos de los tejidos.

**Hiperplasia neoplásica.-** la debida a un proceso inflamatorio o neoplasia, respectivamente.

**Inmunosupresión.-** Suspensión o modificación artificial de la respuesta inmunológica consecutiva a la administración de fármacos, a la acción de radiaciones o a la administración de suero antiinflamatorio.

**Isquemia.-** Detención de la circulación arterial en una parte y estado consecutivo de la mama.

**Mamografía.-** Radiografía de la mama; mastografía.

**Mastopatía .-** Término general para las afecciones de la glándula mamaria.

**Mastoplastia.-** Cirugía plástica de la mama.

**Melasma.-** Manchas parduscas o negruscas múltiples, lisas, mal delimitadas, que se presentan en general en la cara, mejillas y frente. Es frecuente en el embarazo, menopausia, enfermedades endocrinas y por el uso de anticonceptivos.

**Menopausia.-** Cesación natural de la menstruación y periodo de la vida, entre los 45 y 55 años de edad en que ocurre; climaterio.

**Menorragia.-** Menstruación anormalmente difusa y duradera.

**Menorrea.-** flujo menstrual.

**Metaplasia.-** Producción, por las células de una especie determinada, de tejido distinto de que producen normalmente, cambio de un tejido a otro.

**Neuritis.-** Afección inflamatoria, y por extensión también degenerativa, de un nervio o nervios, caracterizada por dolor y trastornos sensitivos, motores o tróficos, según la clase de nervio afectado.

**Nevus.-** Malformación circunscrita y estable de la piel, no debida a causas externas, sino de origen congénito, producida por exceso de pigmentación, desarrollo exagerado de los vasos o hipertrofia de los tejidos epidérmico y conjuntivo.

**Oftalmoplejia.-** Parálisis de los músculos del ojo.

**Pancreatitis.-** Inflamación del páncreas con formación de zonas necróticas, que clínicamente se manifiesta por un cuadro de abdomen agudo (nauseas, vómito, fiebre, dolor abdominal intenso)

**Papiledema.-** Edema de la papila óptica.

**Parénquima.-** Elemento esencial específico o funcional de un órgano, generalmente glandular, en distinción de la estroma o tejido intersticial.

**Periflebitis.-** Inflamación de los tejidos que rodean una vena.

**Porfiria.-** Trastorno metabólico familiar, raro, que determina un déficit enzimático en el que se eliminan por la orina y heces, cantidades y clases anormales de porfirina, procedentes del catabolismo de la hemoglobina, especialmente uroporfirina.

**Porfiria Cutánea.-** Caracterizada por fotosensibilidad, aparición de ampollas en las zonas cutáneas expuestas a roce y enfermedad hepática.

**Porfiria Variegata.-** Tipo autosómico dominante de porfiria.

**Proptosis.-** Expectoración, expulsión por medio de la tos, de materias contenidas en la traquea, bronquios o pulmones.

**Púrpura.-** Afección caracterizada por la formación de manchas rojas de la piel, constituidas por pequeñas extravasaciones sanguíneas subcutáneas, síntoma de enfermedades diversas.

**Púrpura Trombocitopénica.-** púrpura muy grave con hemorragias diversas, trastornos neurológicos, insuficiencia hepática y sepsis en los cuadros terminales. Existe anemia hemolítica y formación de microtrombos en los vasos pequeños.

**Telangiectasia.-** Dilatación de los vasos capilares de pequeño calibre, generalizada o localizada.

**Tejido intersticial.-** Tejido conjuntivo entre los elementos celulares propios de un órgano, que constituye la estroma de éste.

**Trombosis venosa.-** Formación de trombos en las arterias, corazón o venas, respectivamente.

**Tromboembolia.-** Embolia u oclusión completa de un vaso por un trombo.

**Tumor.-** Tumefacción, bulto o hinchazón de carácter patológico. Nueva formación o crecimiento de tejido en que la multiplicación de las células no esta totalmente controlada por los sistemas reguladores del organismo y tiene un carácter generalmente progresivo.

**Urticaria.-** Afección caracterizada por la aparición de habones blanquecinos o rojizos e inestables, pápulas ligeramente elevadas, placas o bandas rodeadas generalmente por un halo y asociadas con prurito y sensaciones de picadura o pinchazos.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Pelta F.R., Reacciones Adversas Medicamentosas Valoración Clínica, Ediciones Díaz de Santos, S.A, Madrid, España, 1992, Pág.3-21
2. Klusek H.H., Guía Profesional de Medicamentos, Edit. El Manual Moderno, S.A de C.V, México, D.F, 1984, Pág. 440-459
3. Wesley G.C., Farmacología Clínica, Edit. Médica Panamericana, México, D.F, 1990, Pág. 461-473
4. González C. A., Actualización de Farmacología y Terapéutica, Edit. Interamericana, México, D.F, 1985, Pág. 53-54
5. Fobter,R.W, Basic Pharmacology, 3ªedición, Edit. Butter Worth Heinemanm, 1991, pág.19-25
6. Gennaro A. R, Remington Farmacia, 19a edición, tomo 1,Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1998, Pág. 1126-1144.
7. Litter M., Farmacología Experimental y Clínica, 7ª edición, Edit. El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1988, Pág. 105-111.
8. Fox J. P., Epidemiología El Hombre y La Enfermedad, Edit. La Prensa Médica Mexicana, México D.F, 1975,Pág. 1-3
9. Malacara J.M., Fundamentos de Endocrinología, 4ª edición, Edit. Ciencia y Cultura Latinoamericana S.A de C.V., JGH editores, México D.F, 1997, Pág.447
10. Bickerstaff E.R., Los Anticonceptivos bucales y las complicaciones en el Sistema Nervioso, Edit. El Manual Moderno, S.A., México, D.F, 1977, Pág. 61,83,85,89.
11. Centro Nacional de Farmacovigilancia, S.S.A, Introducción a la Farmacovigilancia, 1998.

12. Alastair M., How useful are chronic (life-span) toxicology studies in rodents in identifying pharmaceuticals that pose a carcinogenic risk to humans?, Adverse Drug Reaction Toxicological, 1993, 12:5-3.
13. Ronald D.M., Breast cancer risk and the administration of human hormones part. 1. Hormone replacement therapy, Adverse Drug Reaction Toxicological, 1992, 11:149-172
14. Moira D., Pharmacovigilance-should the experts agree to differ?, Adverse Drug Reaction Toxicological, 1993, 15:167-171
15. Fletcher A.P., International monitoring for adverse drug reactions of long latency, Adverse Drug Reaction Toxicological, 1991, 10:209-230.
16. Chairman H.P., Third generation oral contraceptives containing desogestrel and gestodene and the risk of thrombosis, Adverse Drug Reaction Toxicological, Oxford University, 1996, 15:5-7
17. Griiffin J.P., Thalidomide revisited, Adverse Drug Reaction Toxicological, Oxford University, 1993, 13:65-76
18. Scales M.D.C., Damment S.J., Gatehouse D.G., A review of the ability of non-clinical testing strategies currently applied to drugs to detect known human carcinogens, Adverse Drug Reaction Toxicological, Oxford University, 1992, 11:111-122.
19. Bloemenkamp K., Venous thromboembolism and oral contraceptives, Lancet, octubre 1999, 354:1469-1470.

20. Poulter N., Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications, Lancet ,1999, 354:301,1610.
21. Dr. O'Brien P., Study confirms tendency towards lower risk of myocardial infarction with second generation oral contraceptives in UK, B Medical J, 1999,319:1199.
22. Otterstetter R., Hemostatic responses to maximal exercise in oral contraceptive users, Am J of Obstetrics and Gynecology, octubre 1999, 181:958-962.
23. Olshan A.F., Hormone and Fertility Drug Use and the risk of Neuroblastoma: A report from the children's Cancer group and the Pediatric Oncology Group, Am J of Epidemiology,1999, 150:930-936.
24. Fescanich D., Oral Contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women, B J of Cancer,1999, 81:918-923.
25. Puijenbroek E.P., Signalling possible drug-drug interactions in a spontaneous reporting system, B J of Clinical Pharmacology , junio 1999, 47:689-693
26. Venning, G.R., Identification of Adverse reactions since to new drugs Part 1, B Med J, 1983,365:8.
27. Bergkvist L., Tabar L., Adami HO. et al. Mammographic parenchymal patterns in women receiving noncontraceptive estrogen treatment. Am J Epidemiol. 1989; 130: 503-510.

28. Bland KL, Buchanan JB, Weisberg BF, et al. The effects of exogenous estrogen replacement therapy of the breast: breast cancer risk and mammographic parenchymal pattern. *Cancer.* 1980; 45: 3027-3033.
29. Nachtigall MJ., Smilen SW., Nachtigall RAD., et al. Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 827.
30. Dupont WD., Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New Engl J Med.* 1985; 312: 146-151.
31. Center for Disease control and NIHC. Cancer and steroid hormone study. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *New Engl J Med.* 1986; 315: 405-411.
32. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 50: 1047.
33. Colditz GA., Egan KM., Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 1473.
34. Willis JA., et al. Postmenopausal estrogen and death from breast cancer. *Cancer Causes Control.* 1996; 7: 449.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

35. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and progesterone on mammographic parenchymal density. Ann Intern Med, 1999; 130: 262-269.
36. World Health Organisation, Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular risk, J Epidemiology, 1998, 52:775-785
37. GlaxoWellcome, Effects on hemostasis after two-year use of low dose combined oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel, Clin Appl Thromb Hemost, 1999, 5:60-70
38. Williams R.H., Tratado de Endocrinología, 3ª edición, Salva Editores, Barcelona 1969, Pág. 1091-1100.
39. GlaxoWellcome, Oral Contraceptive use and glucose metabolism in a national sample of women in the United States, Am J Obstet Gynecol, Agosto 2000, 183:389-395.
40. Navarro G. H, Montes M. J, Ministerio de Salud y Consumo, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>
41. William Barriga Ayala, Proyecto Ecuador/OPS–OMS/Holanda, <http://www.lanic.utexas.edu/project/farmacos>
42. Revista Cubana de Endocrinología, Dr. Rubén S. Padrón, <http://www.sld.cu/revistas/end/cubend>
43. Sociedad colombiana de obstetricia y ginecología y asociación Bogotana de ginecología y obstetricia, Organismo Oficial de la Federación Médica Colombiana, <http://www.Encolombia.com/>

## **8. REFERENCIAS DE APOYO**

## 8. REFERENCIAS DE APOYO

1. Goldzieher J., Oral Contraceptive side effects, *Contraception*, 1995,52:327-335.
2. Parazzini F., Contraceptive methods and risk, *Contraception*, January 1994,49:47-55.
3. Redmond G., Use of placebo controls in an oral contraceptive trial, *Contraception* 1999,60:81-85.
4. DelConde A, Cycle control with oral contraceptives containing 20 microgramas of ethinyl estradiol. A multicenter, randomized comparison of levonorgestrel/ethinyl estradiol (100 micrograms/20 micrograms) and norethindrone/ethinyl estradiol (1000 micrograms/20 micrograms), *Contraception* 1999,59:187-193.
5. Bernard B., *Ginecología*, Mosby/Doyma Libros España 1995, pág. 205-232.
6. Vega A., Revisión bibliográfica de los efectos adversos producidos por anticonceptivos inyectables utilizados en México, TESIS FESC, 1991, pág. 8-12.
7. Bonal F., Bases para el desarrollo y aprovechamiento sanitario de la Farmacia Hospitalaria, Organización Panamericana de la Salud, Editorial Trazo Ltda., Bogotá Colombia, 1989.
8. Ross A., Evaluating the Effectives of a Hospital Pharmacy Service, *Am J Hosp. Pharm.*, 1985, 42:1143-1145.
9. Finney D., The design and logic of a monitor of drug use, *J of Chronic Disease*, 1965.
10. Mechenhier D., Meeting a patient's medication needs, *J Hosp. Pharm.*, 1992, 25:117-118.