



**Universidad  
Zaragoza**

# Trabajo Fin de Grado

**Perfil de seguridad de los anticonceptivos hormonales  
en España**

**The safety profile of hormonal contraceptives in Spain**

Laude Citad Mur

Tutora

Dra. María Cristina Navarro Pemán

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología y Fisiología

Año 2018

## **ÍNDICE**

### **RESUMEN.**

### **PALABRAS CLAVE.**

### **INTRODUCCIÓN.**

- EFECTOS ADVERSOS DE LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
- IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA, SEFV-H, FEDRA ®2.0 Y MedDRA ®.
- JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE PROYECTO.

### **OBJETIVO.**

### **MATERIAL Y MÉTODO.**

- BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.
- ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

### **RESULTADOS.**

- NOTIFICACIONES REGISTRADAS DEL GRUPO FARMACOLÓGICO DE LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
- ANÁLISIS DESCRIPTIVO.
  - DATOS GENERALES DE LAS NOTIFICACIONES Y SUS FUENTES PRIMARIAS.
  - DATOS GENERALES SOBRE LOS PACIENTES.
  - DATOS SOBRE LOS FÁRMACOS CONTENIDOS EN LAS NOTIFICACIONES.
  - DATOS SOBRE LAS RAM REGISTRADAS EN LAS NOTIFICACIONES.

### **DISCUSIÓN.**

### **CONCLUSIONES.**

### **ANEXO**

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

## **RESUMEN**

Los métodos anticonceptivos hormonales son los fármacos disponibles más eficaces para evitar embarazos no deseados y regular las alteraciones menstruales. El presente proyecto se ha llevado a cabo con motivo del incremento uso de los mismos y las novedades en relación al perfil de efectos adversos. El objetivo fue conocer el perfil de seguridad de los anticonceptivos hormonales en España a partir de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recogidas en FEDRA ®2.0. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica empleando PubMed y MEDLINE utilizando como criterios de búsqueda "hormonal contraceptives and risks and adverse reactions". Otros documentos empleados fueron "Buenas prácticas de Farmacovigilancia del SEFV-H" así como "El estudio poblacional sobre el uso y la opinión de los métodos anticonceptivos en España" realizado en 2016. Respecto a los resultados obtenidos, se registró un total de 1190 notificaciones diferentes de efectos adversos sospechosos de ser causados directamente por los anticonceptivos hormonales o por interacción de alguno de estos fármacos con otros cuya administración fue concomitante. Se realizaron tres búsquedas en Fedra 2.0 con los mismos criterios dividiéndose en anticonceptivos hormonales para uso sistémico, anticonceptivos hormonales para uso intravaginal / intraurinario y anticonceptivos en situación de emergencia. Los resultados de los tres grupos fueron concordantes similares con la bibliografía revisada en la mayoría de variables analizadas. Actualmente, sigue siendo la anticoncepción oral la más utilizada, pese a que las nuevas formas de administración garantizan una mayor efectividad. Por otra parte, llamó la atención la gravedad de las notificaciones, objetivando casos mortales desencadenados por eventos tromboembólicos, a pesar de las nuevas generaciones de anticonceptivos. Otras RAMS a destacar fueron las neoplasias, migración de dispositivos intrauterinos y embarazos ectópicos. Todo ello nos lleva a pensar que los anticonceptivos hormonales presentan un espectro de efectos adversos que hacen que su administración deba realizarse con prudencia, valorando los riesgos y beneficios de las usuarias a través de una historia clínica detallada.

*Hormonal contraceptive methods are the most effective drugs available at present to prevent unwanted pregnancy and to regulate menstrual disorders. The current project has been conducted due to the increase in their use and the new developments related to the adverse effects profile. The aim of this research was to find out the safety profile of hormonal contraceptive methods in Spain on the basis of notifications of suspected adverse reactions contained in FEDRA ®2.0. A comprehensive literature review was conducted by using PubMed and MEDLINE and, as searching criteria: "hormonal contraceptives and risks and adverse reactions". Other documents used were "Buenas prácticas de Farmacovigilancia del SEFV-H", as well as, "El estudio poblacional sobre el uso y la opinión de los métodos anticonceptivos en España" conducted in 2016. Regarding the results achieved, a total of 1,190 different notifications were recorded about the adverse effects suspected of being caused directly by hormonal contraceptives, or a drug-to-drug interaction among them and others as a result of concomitant administration. Three different searches were conducted in FEDRA 2.0 following the same criteria, divided into three different groups: hormonal contraceptives for systemic use; hormonal contraceptives for intravaginal/ intraurinary use and, contraceptives used in emergency situations. The results of these three groups*

*agreed with the literature consulted, in the majority of the variables analysed. Currently, it still is the most frequently used oral contraceptive, even though other forms of administration ensure greater effectiveness. On the other hand, the severity of the notifications drew my attention, being able to objectify cases of death triggered by thromboembolic events, despite the new contraceptive generations. Other ADR to be highlighted were neoplasms, migration of intrauterine devices and ectopic pregnancies. All this leads us to think that hormonal contraceptives present a range of adverse reactions that recommend a cautious use of them, taking into account the risks and benefits for the users through a detailed medical history.*

## **PALABRAS CLAVE**

Métodos anticonceptivos hormonales, RAM, farmacovigilancia, Tarjeta Amarilla, embarazo no deseado, tromboembolismos, cefaleas, migración, eficacia, seguridad.

## **INTRODUCCIÓN**

En 2009, la encuesta Daphne sobre hábitos anticonceptivos en España indicó que el 79% de las mujeres regulaban su fertilidad usando algún método anticonceptivo, siendo el preservativo el método más usado con un 37%. La anticoncepción hormonal ocupaba la segunda posición representando un 24%.<sup>1</sup>

La Sociedad Española de Contracepción (SEC) realizó una nueva encuesta en 2016 cuyos resultados fueron los siguientes. El 24,7% de las mujeres en edad fértil no utiliza ningún método anticonceptivo, pero tan solo el 10% del total tienen riesgo real de quedar embarazadas. El preservativo sigue siendo el método anticonceptivo más utilizado en España (28,4 %) aunque se observa un cambio de tendencia a favor de un mayor uso de los métodos anticonceptivos hormonales, respecto a encuestas anteriores, ocupando el segundo lugar.<sup>2</sup>

Actualmente se estima que más de 100 millones de mujeres en todo el mundo usan anticonceptivos hormonales, no solo por su alta efectividad para reducir el riesgo de embarazo no deseado, sino también por sus beneficios adicionales como regular y aliviar las posibles molestias menstruales, mejorar problemas dermatológicos (acné, hirsutismo), entre otros.

Desde la introducción en los años 60 de la píldora anticonceptiva se han ido produciendo modificaciones en su composición con el objetivo de mejorar su seguridad y tolerabilidad. La reducción progresiva de la dosis de estrógeno ha conseguido disminuir el riesgo de enfermedad tromboembólica, náuseas, vómitos y cefaleas. El desarrollo de progestágenos de tercera generación tenía como objetivo minimizar los efectos androgénicos evitando el efecto adverso sobre el perfil lipídico. Posteriormente se han introducido nuevos progestágenos buscando efectos que mejoren la tolerabilidad.<sup>1</sup>

La efectividad de los anticonceptivos hormonales depende del estricto cumplimiento diario de la toma, siendo frecuentes los fallos por olvido. Las vías de administración transdérmica, transvaginal, intrauterina y el implante subcutáneo pretenden, además de reducir los efectos secundarios, facilitar el cumplimiento y mejorar la efectividad del método.

El Proyecto anticonceptivo CHOICE fue un estudio cuyo objetivo era comparar las tasas de embarazo no deseado con el método anticonceptivo elegido <sup>4-5</sup>. Demostró que las mujeres que elegían una anticoncepción intrauterina o una anticoncepción implantable al inicio del estudio tenían menos probabilidades de tener un embarazo no deseado en comparación con aquellos que seleccionan los métodos anticonceptivos orales. <sup>4-5-6</sup>

### **EFFECTOS ADVERSOS DE LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES**

A pesar de las modificaciones que se han ido realizando desde el descubrimiento de los métodos anticonceptivos hormonales, se siguen notificando reacciones adversas.

Los **embarazos ectópicos** son una causa importante de morbi-mortalidad materna en todo el mundo. En Estados Unidos se estima que un 1-2% de todos los embarazos son ectópicos, representando el 3-5% de muertes relacionadas con el embarazo<sup>7</sup>. El uso de anticonceptivos disminuye el riesgo de embarazo ectópico pero si el método fracasa, este riesgo incrementa con el uso de anticonceptivos con progestagenos.<sup>8</sup>

Por otra parte, es un hecho ampliamente conocido que el uso de los anticonceptivos hormonales conlleva un riesgo de **tromboembolismo venoso** (TEV) que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). Es una entidad multifactorial condicionada por factores adquiridos (edad, sobrepeso/obesidad, tabaquismo, historia personal o familiar de TEV, cirugías previas, inmovilización prolongada, neoplasias, parto previo) y alteraciones hereditarias como el Factor V Leiden (F5) y la protrombina Factor II (F2). Otras variantes genéticas serían el aumento en la expresión de factores procoagulantes como el factor VIII, von Factor de Willebrand, y los factores IX y XI, grupos sanguíneos no ABO (excepción del grupo A2), genes FGG, GP6, KNG1, PROCR,SLC44A2, STXBP5 y TSPAN15 se asocian con un mayor riesgo de trombosis venosa. Los anticonceptivos hormonales también aumentan sustancialmente el riesgo de alteraciones de la coagulación, lo que en última instancia puede conducir a TVP y EP.<sup>9</sup>

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó del inicio de la revisión de los anticonceptivos orales por parte del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas. Se inició en febrero de 2013 a petición de Francia con objeto de actualizar la información sobre el riesgo de tromboembolismo venoso y arterial asociado a los anticonceptivos hormonales combinados (AHC), en particular en relación con los anticonceptivos orales combinados (AOC) conocidos como de tercera y cuarta generación. Esta revisión tenía como objetivo evaluar si la información actualmente proporcionada en las fichas técnicas y los prospectos era suficiente para que los profesionales sanitarios y las usuarias pudieran tomar la mejor decisión sobre su tratamiento.<sup>10-11</sup>

Por otra parte, el uso de anticonceptivos asociados con factores de riesgo cardiovascular aumenta la posibilidad de **accidentes cerebrovasculares (ACV)**. Con el parche y el anillo vaginal mostraron un aumento del riesgo, pero con el implante transdérmico no sucedía lo mismo. Respecto a los métodos hormonales con progestágeno solo, han estudiado que son seguros y no aumentan las posibilidades de presentar ACV. Sin embargo, la dosificación con etinilestradiol en los AOC, han

demostrado que el riesgo es evidente siendo dosis-dependiente. La asociación de etinilestradiol con progestágenos (gestodeno y desogestrel) está más relacionada con el desencadenamiento de esta condición clínica.<sup>12</sup>

En julio de 2016, los representantes de *European Headache Federation (EHF)*<sup>13</sup> seleccionaron un panel de expertos internacionales multidisciplinarios en migraña, riesgos cardiovasculares y anticoncepción hormonal. Una búsqueda bibliográfica inicial incluyó todos los artículos en PubMed y Scopus, desde el inicio hasta el 30 de agosto de 2016. Los datos disponibles sugieren que los AHC pueden aumentar aún más el riesgo de ACV isquémico en quienes padecen migraña, específicamente migraña con aura. Dada la escasez de estudios que evalúen la gravedad del ACV asociado con el uso de AHC, se recomienda desarrollar más estudios para investigar el deterioro neurológico de las usuarias que sufrieron un ACV.

Estudios observacionales demostraron que las mujeres con **dislipemia** previamente diagnosticada que usan métodos anticonceptivos hormonales tienen más riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares como IAM, ACV, TEV.<sup>14</sup>

La evidencia actual respalda evitar el uso de estrógenos en las mujeres **obesas**. Los métodos solo de progestágenos son seguros, y los anticonceptivos reversibles de acción prolongada (DIU, implante subcutáneo) tienen la mejor combinación de eficacia, seguridad y conveniencia para este grupo, aunque es aconsejable la individualización.<sup>15</sup>

Respecto a la **epilepsia/ convulsiones** se analizó la literatura de PubMed y las fuentes en línea con respecto a la relación con la anticoncepción hormonal.<sup>16</sup> Las AHC pueden aumentar las convulsiones en las mujeres con epilepsia y es más probable que estas convulsiones refractarias causen daño neuronal en el cerebro.

Por otra parte, en el estudio de Contracepción Oral del Colegio Real de Médicos Generales del Reino Unido en 1968 y 1969 se observaron 46.022 mujeres durante 44 años. El propósito de este estudio fue examinar los riesgos o beneficios del **cáncer** a muy largo plazo asociados con el uso de AOC, incluido el balance general estimado de por vida. El uso de AOC se asoció con reducción del cáncer colorrectal, endometrio y ovárico. Se observó un mayor riesgo de cáncer de pulmón (solo entre las usuarias fumadoras), de cáncer de mama y de cuello uterino que desapareció después de suspender la anticoncepción oral.<sup>17</sup>

El Estudio Europeo de Investigación Prospectiva sobre Cáncer y Nutrición (EPIC) evaluó mediante un estudio prospectivo la asociaciones entre los factores hormonales y el riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (CIN3), carcinoma in situ (CIS) y cáncer invasivo de cuello uterino (CCI). Se asoció con un aumento significativo del riesgo tanto de CIN3, CIS como de CCI. A pesar de que el Virus del Papiloma Humano (VPH) es la causa necesaria de cáncer de cérvix, los resultados sugieren que varios factores hormonales son factores de riesgo para la carcinogénesis cervical.<sup>18</sup>

Estudios epidemiológicos de 2000 a 2015 que examinaron la asociación entre progestágeno y cáncer de mama. A diferencia de los estudios de otros anticonceptivos orales, los estudios indican que las formulaciones de progestágeno solo no aumentan el riesgo de cáncer de mama, aunque la literatura se ve obstaculizada por los tamaños

de muestra pequeños.<sup>19</sup> Por lo tanto, las mujeres que eligen usar anticonceptivos orales no se exponen a los daños del cáncer a largo plazo.

Estudios han enfatizado que las mujeres con **trastornos del estado de ánimo** preexistentes están más inclinadas a suspender el uso de anticonceptivos hormonales, tienen más riesgo al consumo de alcohol y alteración del estado de ánimo inducido por los AOC.<sup>20</sup> Sin embargo, en mujeres sin alteraciones anímicas previas, a pesar de las percepciones en la comunidad de aumento de la depresión tras el inicio de los anticonceptivos con progestágenos, la evidencia no respalda una asociación basada en medidas validadas (nivel II-1, calidad moderada, bajo riesgo de sesgo).<sup>21</sup>

El uso de los **implantes anticonceptivos** son anticonceptivos reversibles de acción prolongada seguros y efectivos. En un estudio realizado en España, se demostró que la efectividad fue del 100% y se registró buena tolerabilidad para el 86.5%. La hemorragia fue el patrón de sangrado más común, seguido de la amenorrea. Un 47.5% fueron eliminados por la caducidad (54,3%), incomodidad debida a alteraciones hemorrágicas y otros efectos adversos no descritos (25,7%). La nuliparidad y el sobrepeso se asociaron significativamente con una mayor probabilidad de eliminación de implantes. La edad de las usuarias no tuvo influencia en ninguna de las variables de estudio analizadas (efectividad, tolerabilidad, sangrado menstrual).<sup>22</sup>

Respecto a los **parches transdérmicos**, las tasas de fallo son similares a las de los AOC. La administración transdérmica produce menos picos y valles de estrógeno, pero una mayor exposición total al estrógeno en comparación con los AOC. El riesgo de desarrollar TEV es aproximadamente dos veces mayor con el parche que con los AOC; sin embargo, el riesgo absoluto de TEV sigue siendo bajo. El perfil de efectos secundarios es similar al de los AOC, con tasas ligeramente más altas de sensibilidad mamaria y un efecto adverso único, las reacciones en el sitio de aplicación.<sup>23</sup>

Respecto a la **anticoncepción intrauterina**, se han realizado pocos estudios prospectivos en mujeres que utilizan este dispositivo. La mayoría están satisfechas a pesar de padecer dolores durante la inserción. La tasa durante un año fue del 89%, con interrupciones por expulsión (3%), efectos secundarios (6%), falta de beneficio anticipado (1%) y embarazo (1%). No hubo perforaciones uterinas o diagnósticos de enfermedad inflamatoria pélvica. La tasa de inserciones fallidas durante el período de estudio fue del 6,2%.<sup>24</sup>

#### IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA, SEFV-H, FEDRA ®2.0 Y MedDRA ®.

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública encargada de recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos cuando ya han sido comercializados, con la finalidad de identificar y evaluar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar, y/o cuantificar y prevenir dichos riesgos de manera permanente y continuada. Ningún medicamento es completamente inocuo, de manera que todos producen reacciones adversas más o menos frecuentes así como de mayor o menor gravedad. Durante las fases de investigación pre-comercialización de los medicamentos se evalúa su calidad, eficacia y seguridad, de manera que todo medicamento para obtener la autorización

de comercialización debe tener una relación beneficio/riesgo favorable. Sin embargo, cuando un medicamento es comercializado no se conocen todas sus reacciones adversas, ya que algunas de ellas tienen baja o muy baja incidencia, son inesperadas con respecto a su mecanismo de acción, la exposición al medicamento se ha realizado en un número reducido de personas y/o durante cortos períodos de tiempo y/o son fruto de interacciones con otros medicamentos. Así, el fin primordial de la farmacovigilancia es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos ya comercializados, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas y asegurar, de este modo, que los medicamentos disponibles en el mercado presentan una relación beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas.

En España, se dispone del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H) el cual está formado por una red de Centros de todas las Comunidades Autónomas, coordinados por el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, que integra las actividades que las Administraciones sanitarias realizan para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a medicamentos (RAM). La notificación de RAM a su centro de farmacovigilancia autonómico es obligatoria en España para los profesionales sanitarios, farmacéuticos, profesionales de enfermería, odontólogos, los laboratorios farmacéuticos y los almacenes mayoristas. A su vez, el SEFV-H forma parte del Programa Internacional de la OMS (Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos), que funciona en sesenta y cinco países y que tiene su Centro Coordinador Internacional en Suecia. Además, los casos de sospechas de reacciones adversas graves se envían, también, a la base de datos *EudraVigilance Human* de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Por otra parte, el sistema de notificación espontánea es un método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida, registro y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. La comunicación se realiza a través de un formulario estandarizado de recogida de datos, denominado “Tarjeta amarilla” que, en la actualidad, pueden utilizar los profesionales sanitarios, los titulares de la autorización de comercialización y/o cualquier miembro de la sociedad. Cada notificación contiene la siguiente información como sigue:

Datos generales de la notificación: número de notificación, fecha de notificación, fecha de carga y tipo de notificación (espontánea, procedente de estudios), Comunidad Autónoma, gravedad de la misma, información adicional y consulta al centro autonómico de farmacovigilancia.

Información sobre el paciente: sexo, edad, grupo de edad, peso, altura, antecedentes médicos y antecedentes farmacológicos relevantes.

Información de la fuente primaria: origen (intrahospitalario, extrahospitalario), profesión (médico, farmacéutico, odontólogo, ciudadano), formato de notificación (caso comunicado por tarjeta amarilla, caso comunicado por la industria farmacéutica, revisión bibliográfica realizada por el centro autonómico de farmacovigilancia, caso individual publicado en una revista y enviado por la industria farmacéutica), provincia y comunidad autónoma, referencias bibliográficas y tipo de estudio.



Información sobre fármaco/s: código nacional, nombre de la especialidad, principio activo, si es sospechoso o no, clasificación ATC, fecha de inicio y fecha fin de su uso, latencia, indicación terapéutica, dosis intervalo, frecuencia, vía administración, conocimiento previo, secuencia temporal, efecto de su retirada y reexposición, existencia o no de causa alternativa y algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna. Es importante remarcar algunos conceptos relacionados con el carácter sospechoso de un fármaco en relación a una RAM. Se define como sospechoso aquel fármaco administrado antes de la aparición de la RAM, siempre que la secuencia cronológica (medicamento-RAM) no sea incompatible con la farmacodinamia y la farmacocinética del medicamento y con la fisiopatología del cuadro clínico, según las evidencias clínicas actuales. Por otra parte, un fármaco es sospechoso por interacción cuando dos o más fármacos (entre los que se incluye) explican la RAM por interacción farmacológica. Por último un fármaco se considera concomitante o no sospechoso cuando no es sospechoso de producir la RAM aunque se haya tomado durante el último mes anterior al inicio de la RAM.

Información de la/s RAM: término preferente (PT), términos de nivel alto (HLT), órgano afectado, fecha de inicio, fecha fin, duración, gravedad, desenlace y tratamiento de la RAM.

Observaciones: narración del caso (sección en la que el notificador da más detalles acerca del suceso) y comentarios del SEFV-H.

La información notificada es cuantificada, evaluada y codificada por los centros de farmacovigilancia de cada comunidad autónoma y enviada a la base de datos FEDRA® 2.0 (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) del SEFV-H. La información contenida en FEDRA® 2.0, es evaluada periódicamente por los técnicos del SEFV-H con el fin de identificar posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos comercializados en España.

Por su parte, para codificar las RAM el SEFV-H emplea MedDRA®, un diccionario médico normalizado, rico en vocablos altamente específicos, con la finalidad de facilitar el intercambio de información relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional. Cada término de MedDRA® tiene asociado un código numérico de 8 dígitos que es el mismo en todas las traducciones de un concepto médico a las diferentes lenguas, permitiendo una interacción precisa de un amplio número de usuarios en sus respectivas lenguas nativas en el ámbito internacional. MedDRA® presenta una estructura jerárquica, gracias a la cual se consigue una recuperación flexible de los datos, lo que facilita opciones para recuperar datos de grupos específicos o generales según el nivel de especificidad necesario. Así existen:

Términos SOC u órgano: es el nivel más alto de la jerarquía que ofrece el concepto más amplio para la recuperación de datos.

Términos HLT (Términos del nivel alto): son descriptores supraordenados de uno o más términos PT enlazados con el mismo y relacionados según anatomía, patología, fisiología, etiología o función. Facilitan la recuperación y presentación de los datos porque permiten la agrupación de términos por importancia clínica.

Términos PT (término preferente): son descriptores bien diferenciados (un solo concepto médico), inequívocos y tan específicos y descriptivos como sea posible, cuya

relación con el área de interés puede darse a través de un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, etc.

#### JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE PROYECTO.

El presente proyecto se ha llevado a cabo con motivo del incremento uso de los métodos anticonceptivos hormonales tanto a nivel nacional como internacional y las novedades en relación al perfil de efectos adversos, así como ante la ausencia de estudios descriptivos que recojan datos actuales sobre el perfil de seguridad de dichos fármacos en España.

#### OBJETIVO

Estudio del perfil de seguridad de los anticonceptivos hormonales en España a partir de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recogidas en FEDRA<sup>®</sup> 2.0.

#### MATERIAL Y MÉTODO

##### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se llevó a cabo una revisión detallada de la literatura médica publicada hasta la fecha empleando el motor de búsqueda PubMed, accediendo así de manera libre a la base de datos MEDLINE de artículos de investigación biomédica, perteneciente a la *National Library of Medicine* (NLM) de los EE.UU. Como criterios de búsqueda se emplearon las palabras “hormonal contraceptives and risks and adverse reactions”, obteniéndose un total de 492 publicaciones. Se analizaron los *abstracts* de las mismas y se excluyeron aquellas publicaciones que no cumplieran los criterios de inclusión, tales como la antigüedad del artículo revisando en total 236 artículos.

Entre los demás documentos empleados como guía de consulta para la realización de este proyecto destaca por su importancia el documento “Buenas prácticas de Farmacovigilancia del SEFV-H” aprobado y actualizado por el *Comité Técnico del SEFV-H* en 2008, así como “El estudio poblacional sobre el uso y la opinión de los métodos anticonceptivos en España” realizado por un grupo de trabajo de la Sociedad Española de Contracepción en agosto de 2016. También se revisaron los informes pertinentes publicados por la AEMPS, entre los que destacan el realizado sobre el riesgo de tromboembolismo venoso en 2013.

##### ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo sobre las notificaciones espontáneas de reacciones adversas incluidas en FEDRA<sup>®</sup> 2.0 desde el inicio de la base de datos hasta el 21 de noviembre de 2017, donde los fármacos sospechosos o sospechosos por interacción fueron los anticonceptivos hormonales.

En primer lugar, se solicitó permiso al CFVA (Centro de Farmacovigilancia de Aragón) para acceder a los datos de la base de datos FEDRA<sup>®</sup> 2.0 por parte de alguien ajeno al SEFV-H.

El CFVA, siguiendo el procedimiento existente al efecto, comunicó al resto de centros autonómicos la utilización de datos de FEDRA® 2.0 por parte de una persona ajena al sistema para la realización de este proyecto. Posteriormente, estos centros dieron su conformidad para la utilización de los datos con fines de investigación.

Para el estudio de los datos contenidos en las notificaciones se realizó un análisis de estadística descriptiva para cada variable, utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20. Las variables estudiadas fueron, de entre todas las variables disponibles en las notificaciones, las siguientes:

- **Datos generales de las notificaciones:** gravedad de la notificación, seguimiento, necesidad de información adicional y consulta al centro autonómico de farmacovigilancia.
- **Fuentes primarias:** intrahospitalarias o extrahospitalarias, así como si provienen de médicos, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios, usuarios o abogados.
- **Datos de los pacientes:** edad y grupo de edad. Éstos últimos a su vez se dividen adolescente (12-17 años) y adulto (18-65 años).
- **Fármacos existentes en las notificaciones:** especialidades y principios activos clasificándolos en sospechosos y no sospechosos, ya que en una misma notificación pueden aparecer varios medicamentos. Posteriormente, los sospechosos se analizaron según grupos de medicamentos en función de su clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), vía de administración, conocimiento previo, secuencia temporal, efecto tras retirada del medicamento y reexposición, existencia o no de una explicación alternativa más verosímil y algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna el cual asigna una categoría de probabilidad (condicional, definido, improbable, posible o probable).
- El resultado de la evaluación de causalidad se define del siguiente modo:
  - Probable (Categoría A):** notificaciones que incluyen buenas razones y suficiente documentación para asumir una relación causal, en el sentido de plausible, concebible, probable, pero no necesariamente altamente probable. Comprende las categorías del SEFV “Definida” y “Probable”.
  - Posible (Categoría B):** notificación que contienen suficiente información para aceptar la posibilidad de una relación causal, en el sentido de no imposible y no improbable, aunque la conexión es incierta o dudosa, por ejemplo porque faltan datos o la evidencia es insuficiente.
  - Condicional (Categoría 0):** notificaciones donde la causalidad no se puede valorar por una y otra razón, por ejemplo por una evidencia insuficiente, por datos conflictivos o por una pobre documentación.
- **Reacciones adversas a medicamentos:** las RAM contenidas en las notificaciones se analizaron según el PT, HLT y órgano, así como la gravedad, el desenlace y el tratamiento de las RAM.

## **RESULTADOS**

### **NOTIFICACIONES REGISTRADAS DE LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES**

Durante el periodo comprendido desde el inicio de la base de datos hasta el 21 de noviembre de 2017, se registraron en la base de datos del SEFV-H (FEDRA ®2.0) un total de 1190 notificaciones diferentes de efectos adversos sospechosos de ser causados directamente por los anticonceptivos hormonales o por interacción de alguno de estos fármacos con otros cuya administración fue concomitante.

Se realizaron tres búsquedas con los mismos criterios dividiéndose en función de la vía de administración y situación de emergencia:

- Anticonceptivos hormonales para uso sistémicos (oral, parche transdérmico e implante subcutáneo) registrados 678 casos.
- Anticonceptivos hormonales para uso intravaginal /intraurinario registrados 496 casos.
- Anticonceptivos en situación de emergencia registrados 16 casos.

### **ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

#### ***DATOS GENERALES DE LAS NOTIFICACIONES Y SUS FUENTES PRIMARIAS***

En cuanto al **formato de las notificaciones**, el 100% del total fueron registradas mediante el procedimiento de “Tarjeta Amarilla” (espontáneas) en los tres grupos.

Las **fuentes primarias** en el grupo de uso sistémico, el volumen de notificaciones realizadas por los médicos fue del 61.4%, mientras que el correspondiente a las formalizadas por farmacéuticos fue del 18.7%. En un 0.1% de las notificaciones la procedencia profesional fue desconocida, las realizadas por otros profesionales sanitarios supusieron un 6.2%, las realizadas por usuarios un 13.3% y finalmente el grupo de abogados representó un 0.3% del total.

El 53.4% de las notificaciones procedían de un nivel extrahospitalario, mientras que el 18.7% provenían de un nivel intrahospitalario, siendo desconocida la procedencia de hasta un 29.7% de las notificaciones.

En el grupo de anticoncepción de uso intravaginal/intrauterina, las notificaciones realizadas por los médicos fue del 59.3%, mientras que el correspondiente a las formalizadas por farmacéuticos fue del 11.7%. En un 1.2% de las notificaciones la procedencia profesional fue desconocida, las realizadas por otros profesionales sanitarios supusieron un 7.9%, las realizadas por usuarios un 19.8% y, finalmente, el grupo de abogados representó un 0.2% del total.

El 26.6% de las notificaciones procedían de un nivel extrahospitalario, el 11.3% provenían de un nivel intrahospitalario, siendo desconocida la procedencia de hasta un 62.1% de las notificaciones

En situación de emergencia, el volumen de notificaciones realizadas por las usuarias supuso un 43.8% del total, por los médicos fue del 37.5%, mientras que el correspondiente a las formalizadas por farmacéuticos fue del 18.8%.

El 37.5% de las notificaciones procedían de un nivel extrahospitalario, el 6.3% provenían de un nivel intrahospitalario, siendo desconocida la procedencia de hasta un 56.3% de las notificaciones.

En cuanto a la **necesidad de información adicional** acerca de las notificaciones por parte del CAFV, en el grupo sistémico no fue necesario solicitarla en el 80.7% de los casos, si bien esto sí fue necesario en el 19.3% de los casos. De entre los casos en los que sí fue necesario solicitar información adicional, en el 6.8% de los casos se solicitó información por escrito, en el 7.8% se solicitó por llamada telefónica, en el 0.3% se solicitó información adicional al laboratorio y en el 4.5% se pidió información al *Servicio de Información de Medicamentos* dependiente de la *Dirección General de Farmacia*. En estos últimos casos se realiza un seguimiento personal del caso por un técnico de farmacovigilancia.

En el grupo uso intravaginal/intrauterino, no fue necesario solicitarla en el 85.8% de los casos, si bien esto sí fue necesario en el 14.2% de los casos. De entre los casos en los que sí fue necesario solicitar información adicional, en el 5.6% de los casos se solicitó información por escrito, en el 6.1% se solicitó por llamada telefónica, en el 0.5% se solicitó información adicional al laboratorio y en el 2% se pidió información al *Servicio de Información de Medicamentos* dependiente de la *Dirección General de Farmacia*.

En las situaciones de emergencia, solo precisó el seguimiento del caso en una ocasión (7.7%). El resto de casos no fue necesaria información adicional representando un 92.3%.

En cuanto a la **gravedad de las notificaciones**, fueron clasificadas como leves el 44.3%, 30.2% y 12.5% en el grupo de uso sistémico, uso intravaginal/intrauterino y situación de emergencia respectivamente. Las notificaciones de carácter grave, fueron clasificadas a su vez en cinco categorías no excluyentes. Los resultados se recogen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Clasificación en relación a la gravedad de las notificaciones: grupo sistémico, tópico y situación de emergencia.

	<b>SISTÉMICOS</b>		<b>INTRAVAGINAL</b>		<b>EMERGENCIA</b>	
	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Leves</b>	300	44.3	150	30.2	2	12.5
<b>Graves</b>	378	55.7	346	69.8	14	87.5
<i>Mortales</i>	4	1.1	2	0.6	0	0.00
<i>Peligro</i>	38	10.1	31	9	0	0.00
<i>Ingreso hospitalario</i>	135	35.7	83	24	2	14.3
<i>Prolongación ingreso</i>	1	0.3	1	0.3	0	0.00
<i>Incapacidad</i>	6	1.6	8	2.3	0	0.00
<i>Defectos congénitos</i>	1	0.3	2	0.6	0	0.00
<i>Medicamento significativas</i>	242	64	274	79.2	12	85.7
<b>Total notificaciones</b>	678	100.00	496	100.00	16	100.00

## DATOS GENERALES SOBRE LOS PACIENTES

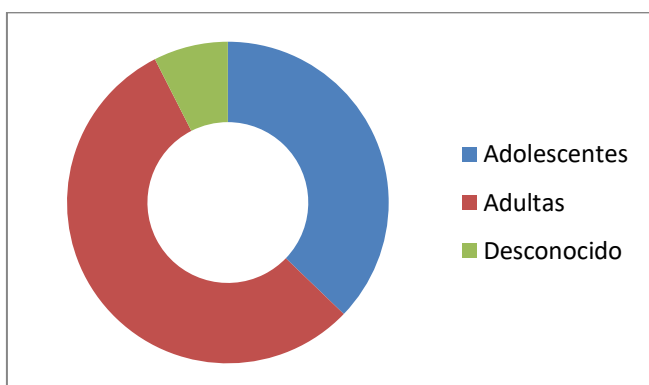
El total de notificaciones correspondieron a 1190 pacientes en tratamiento con métodos anticonceptivos hormonales, bien de manera exclusiva o concomitantemente con otros fármacos.

La edad media fue 25 años, siendo la mediana de 22 años y la moda 17 años. La edad, como variable cuantitativa continua siguió una distribución normal con una desviación típica estándar de  $\pm 8.978$  años, habiéndose registrado un mínimo de 13 años y un máximo de 54 años.

Si analizamos cada uno de los grupos, la media de edad en el grupo de uso sistémico fue de 29.87, la mediana de 29 y la moda de 27 con una desviación típica de 8.212. En el grupo de uso sistémico, la edad media y la mediana ascendieron a 33 años. En las situaciones de emergencia, la media y la mediana fueron de 27.5 y 26.5 respectivamente con un mínimo de 17 años y un máximo de 40 años.

Del total de pacientes, el 40.2% eran adolescentes y el 59.8% restante fueron adultos. La edad fue desconocida en el 8.1% de los pacientes (solo se registraron 967 casos). Los resultados se representan en la Figura 1.

**Figura 1.** Distribución de las usuarias por grupos de edad.



## DATOS SOBRE LOS FÁRMACOS CONTENIDOS EN LAS NOTIFICACIONES

En el total de notificaciones se registraron 2308 (1486 fármacos de uso sistémicos, 800 uso intravaginal/intrauterino y 22 en situación de emergencia), conteniendo cada notificación al menos un método anticonceptivo. El mínimo número de fármacos por notificación fue de 1 mientras que el máximo número de fármacos por notificación fue de 4 (grupo de uso sistémico).

De todos los fármacos, 163 (104 en el grupo de uso sistémico, 58 en el grupo de uso intravaginal/intrauterino y un fármaco en el grupo de situaciones de emergencia) se clasificaron como no sospechosos de producir la RAM, por lo que no se tuvieron en cuenta a la hora de realizar el análisis estadístico de este proyecto.

Los 2145 fármacos restantes (1382 en el grupo de uso sistémico, 742 en el grupo de uso intravaginal/intrauterino y 21 en situaciones de emergencia) fueron clasificados como sospechosos de producir la RAM que registraba la notificación en la que venían

reflejados, bien por considerarse propiamente sospechosos (2020), o bien por considerarse sospechosos de producir la RAM por interacción con otros fármacos presentes en la misma notificación (125). A partir de este punto se hará solo referencia a los fármacos sospechosos.

El 76,2% de los fármacos sospechosos incluidos en las notificaciones fueron registrados por nombre de la especialidad, mientras que el 85,7% fue registrado como principio activo.

La vía principal de administración de los medicamentos sospechosos del grupo de uso sistémico se corresponden con la vía oral (81,3%), seguido de los parches transdermicos (13.6%) y finalmente el implante subcutáneo (5.2%).

En cuanto a la **evaluación de la secuencia temporal** para los fármacos sospechosos en el grupo de uso sistémico, fue compatible para el 94,9% de ellos. En el 1,4% de dichos fármacos la secuencia temporal fue compatible pero no coherente. En el 0,8% de los fármacos sospechosos no había información suficiente en relación a la secuencia temporal.

El grupo de uso intravaginal/intrauterino, fue compatible para el 92% de ellos. En el 1,5% de dichos fármacos la secuencia temporal fue compatible pero no coherente. En el 1,5% de los fármacos sospechosos no había información suficiente en relación a la secuencia temporal. En el 0,4 la RAM aparecía por la retirada del fármaco mientras que en el 0,1% la secuencia temporal fue incompatible.

En situación de emergencia fueron compatibles para el 100% de fármacos sospechosos. Los datos se recogen en la tabla 2.

**Tabla 2.** Evaluación de la secuencia temporal para los fármacos sospechosos en el grupo de uso sistémico e intravaginal/intrauterino

	<b>SISTÉMICOS</b>		<b>INTRAVAGINAL/INTRAUTERINO</b>	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Compatible	1312	94,9	683	92,0
Compatible pero no coherente	20	1,4	11	1,5
No hay información	11	,8	11	1,5
Incompatible			1	,1
RAM aparecida por retirada del fármaco			3	,4
Total	1382	100,0	742	100,0

En cuanto al **conocimiento previo** de la RAM para dichos fármacos en el grupo de uso sistémico, en el 78,7% ésta era bien conocida. En el 7,7% de los fármacos, la RAM registrada era conocida por referencias ocasionales, y en el 10,9% de los casos la RAM era desconocida.

En el grupo de uso intravaginal/intrauterino, en el 75,5% ésta era bien conocida. En el 9,7% de los fármacos, la RAM registrada era conocida por referencias ocasionales, y en el 10,4% de los casos la RAM era desconocida.

En el grupo de situaciones de emergencia, en el 71,4% ésta era bien conocida. En el 4,8% de los fármacos, la RAM registrada era conocida por referencias ocasionales, y en el 23,8% de los casos la RAM era desconocida. Los datos quedan reflejados en la tabla 3.

**Tabla 3.** Conocimiento previo en el grupo de sistémicos, tópicos y situaciones de emergencia.

	SISTÉMICOS		INTRAVAGINAL		EMERGENCIA	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
RAM bien conocida	1087	78,7	560	75,5	15	71,4
RAM ref. ocasionales	106	7,7	72	9,7	1	4,8
RAM desconocida	150	10,9	77	10,4	5	23,8
Total	1382	100,0	742	100,0	21	100,0

Los datos sobre el **efecto que la retirada del fármaco** produjo sobre la RAM se exponen en la tabla 4.

**Tabla 4.** Efecto de la retirada del fármaco en el grupo sistémico, tópico y situación de emergencia

	SISTÉMICO		INTRAVAGINAL		EMERGENCIA	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
RAM mejora	630	45,6	287	38,7	10	47,6
RAM no mejora	34	2,5	12	1,6	1	4,8
No se retira el fármaco y la RAM no mejora	49	3,5	34	4,6		
No se retira el fármaco y la RAM mejora	28	2,0	10	1,3		
No hay información	532	38,5	290	39,1	10	47,6
RAM mortal o irreversible	57	4,1	66	8,9		
No se retira el fármaco, RAM mejora por su tto	13	,9	10	1,3		
Total	1382	100,0	742	100,0	21	100



En el 92.3%, 89,2% y 100% de los fármacos sospechosos (grupo de uso sistémico, intravaginal/intrauterino y de emergencia respectivamente) no había habido **reexposición** o no había información relativa a la misma en la notificación a la que pertenecían, mientras que la RAM se reproducía tras la reexposición al fármaco en el 0.9% y 2.2% de los fármacos sospechosos registrados (grupo de uso sistémico e intravaginal/intrauterino respectivamente). *Ver anexo tabla 1*

En un 2.6% y 3.9% de los casos (grupo de uso sistémico e intravaginal/intrauterino respectivamente), la RAM tuvo un resultado mortal o irreversible. En el 0.9% no se produjo RAM tras la reexposición respecto al grupo sistémico.

En un 0.4% y 0.3% de los casos (grupo de uso sistémico e intravaginal/intrauterino respectivamente), existía información sobre una reacción previa similar con otra especialidad farmacéutica y en el 0.1% de los casos existía información sobre una reacción previa similar con otro tipo de fármaco (en el grupo de uso sistémico).

Analizando las **causas alternativas** en el grupo de uso sistémico, en el 41% de los casos había información suficiente para descartarla, esto es, no se encontró otra explicación alternativa. Por el contrario, en el 45.4% de los casos no había suficiente información para poder evaluar la relación causal entre reacción y fármaco. En el 9% de los casos, se establecía una explicación alternativa por lo menos igual o incluso algo más verosímil, y en el 1.8% de los casos existía una explicación alternativa claramente más verosímil.

En el grupo de uso intravaginal/intrauterino, en el 47% de los casos había información suficiente para descartarla, esto es, no se encontró otra explicación alternativa. Por el contrario, en el 40,2% de los casos no había suficiente información para poder evaluar la relación causal entre reacción y fármaco. En el 7,4% de los casos, se establecía una explicación alternativa por lo menos igual o incluso algo más verosímil, y en el 0,9% de los casos existía una explicación alternativa claramente más verosímil.

En situación de emergencia, en el 19% de los casos había información suficiente para descartarla, esto es, no se encontró otra explicación alternativa. Por el contrario, en el 42,9% de los casos no había suficiente información para poder evaluar la relación causal entre reacción y fármaco. En el 38,1 % de los casos, se establecía una explicación alternativa por lo menos igual o incluso algo más verosímil. Los datos se recogen en la tabla 5.

**Tabla 5.** Causas alternativas en el grupo de uso sistémico, intravaginal/intrauterino y situación de emergencia.

	<b>SISTÉMICOS</b>		<b>INTRAVAGINAL</b>		<b>EMERGENCIA</b>	
	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Explicación alternativa más verosímil	25	1,8	7	,9		
Explicación alternativa igual o menos verosímil	125	9,0	55	7,4	8	38,1
No hay información para establecerla	627	45,4	298	40,2	9	42,9
Hay información suficiente para descartarla	566	41,0	349	47,0	4	19,0
Total	1382	100,0	742	100,0	21	100,0

Empleando el algoritmo de causalidad Karch-Lasagna, como recoge la tabla 6, se obtuvieron las respectivas puntuaciones finales por cada fármaco donde la causalidad era categoría B, posible en hasta el 41.5% de los casos

**Tabla 6.** Resultados después de aplicar el algoritmo de causalidad Karch- Lasagna.

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Categoría 0	Improbable	24	1,7
	Condiciona	263	19
Categoría B	Posible	573	41.5
Categoría A	Probable	483	34.9
	Definida	38	2.7
Total		1382	100

Respecto a los fármacos que forman parte de las notificaciones, en el grupo de uso sistémico, el 78.7% correspondía al grupo de los estrógenos. El 88.7% de los mismos correspondía con Etinilestradiol y solo el 11.3% hacía referencia al Estradiol. La mayor parte aparecen en combinación (estrógeno y gestágeno) ya que solo el 21.3% de los fármacos que forman parte de las notificaciones son gestágenos. Ver Anexo Tabla 2

En el grupo de uso intravaginal/intrauterino, los fármacos sospechosos que formaban parte de las notificaciones se distribuyen de manera muy equitativa perteneciendo un 34,7% al levonorgestrel, seguido de un 32,69% al etinilestradiol y etonogestrel. Tan solo un 0.1% se corresponde con la norelgestromina. Los resultados se representan en la tabla 7.

**Tabla 7.** Principio activo en el grupo de tópicos

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos Levonorgestrel	233	34,5
Etonogestrel	221	32,7
Etinilestradiol	221	32,7
Norelgestromina	1	,1
Total	676	100,0

En el grupo de situación de emergencia, el 55.6% correspondía con el levonorgestrel, seguido del modulador sintético selectivo de los receptores de progesterona (Acetato de Ulipristil) con un 38.9% y finalmente el Etinilestradiol (5.6%), como muestra la tabla 8.

**Tabla 8.** Principio activo en situaciones de emergencia

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos Levonorgestrel	10	55,6
Acetato de Ulipristal	7	38,9
Etinilestradiol	1	5,6
Total	18	100,0

Las **indicaciones terapéuticas** de las notificaciones de los anticonceptivos hormonales en situaciones de emergencia tenían una finalidad establecida, evitar embarazo no deseado.

Respecto al grupo de uso sistémico e intravaginal/intrauterino; no se especificó la indicación terapéutica en un 4.8% y 7.5% respectivamente. En ambos grupos, la indicación terapéutica más frecuente fue la anticoncepción alcanzando porcentajes de 69.3% y 72.7% respectivamente.

En segundo lugar, la indicación que se registró fueron los trastornos menstruales como la dismenorrea, metrorragias, menorragias, amenorreas alcanzando un 10.6% y 9.6% respectivamente. En relación con las causas orgánicas (leiomioma uterino, pólipos, ovarios poliquísticos) representan un 4.7% y 2.3% respectivamente. Con menor frecuencia, pero con una indicación más claramente establecida en relación a problemas dermatológicos como acné e hirsutismo con 2.6% y 0.4% respectivamente. Caben mencionar causas en menor proporción, en el grupo de sistémicos,

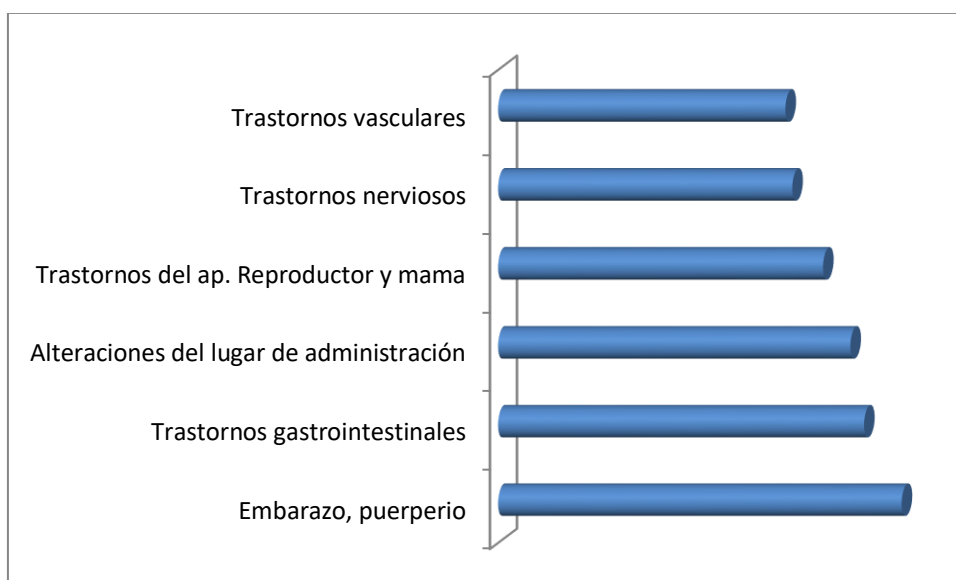
prolactinomas y epilepsia representando el 0.2% y 0.4% respectivamente. Ver Anexo Tabla 3-4

Entre todas las notificaciones en el grupo de uso sistémico se registró un total de 1241 RAM, 1099 RAM en el grupo de uso intravaginal/intrauterino y 27 RAM en situación de emergencia. Un total de 2367 RAMS.

Atendiendo al **órgano al que afectaban**, los tres grupos estudiados coincidieron que los más frecuentes eran el embarazo, puerperio y enfermedades perinatales (11.7%, 18.7% y 37% respectivamente)

En el grupo de uso sistémico, los trastornos gastrointestinales (10.6%) ocupaban la segunda posición, seguido de las alteraciones en el lugar de administración (10.2%), trastornos del aparato reproductor y de la mama (9.4%), trastornos del sistema nervioso (8.5%) y los trastornos vasculares (8.3%). Ver Anexo Tabla 5

**Figura 2.** Órgano afecto en el grupo de uso sistémico



En el grupo de uso intravaginal/intrauterino, en segundo lugar correspondía a los trastornos del aparato reproductor y la mama (15%), los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (14.3%). Ver Anexo Tabla 6

En situación de emergencia, se continuaban por las alteraciones en el lugar de administración (25.9%) y los trastornos del sistema nervioso (11.1%). Ver Anexo Tabla 7

A contraposición, los menos frecuentes fueron los trastornos del sistema inmunológico, trastornos del oído y del laberinto y los endocrinológicos.

Las 2367 RAMS se clasificaron por HLT y también por PT pero se analizaron conjuntamente.

### Respecto al grupo sistémico

Las RAM más frecuentes fueron los **embarazos, puerperios y enfermedades perinatales**, representando el 11.7% del total. De ellas los embarazos (9.7%) y abortos (1.2%) fueron los más frecuentes. En relación con los embarazos acaecieron de forma concomitante con métodos anticonceptivos ya sea por vía oral (2.4%), transdermica (2.1%) o con implante subcutáneo (1.7%). Respecto a embarazos ectópicos y embarazos múltiples representaron un 0.2 y 0.1% respectivamente.

El siguiente grupo de trastornos que más frecuencia registraron fueron las **alteraciones gastrointestinales**, representando el 10.6% del total. Dentro de este grupo destacaron las náuseas (1.9%), vómitos (1.5%), diarreas (0.9%), astenia (0.8%), dispepsia (0.7%), dolores abdominales y gastrointestinales (0.5%), estomatitis (0.1%), flatulencias (0.2%).

El tercer grupo de trastornos con más frecuencia registró fueron las **alteraciones en el lugar de administración**, representando un 10.2% del total. Dentro de este grupo destacaron: complicaciones asociadas al dispositivo médico (0.6%), descolocación del dispositivo médico (0.6%), complicaciones de la inserción y extracción del dispositivo (0.1 y 0.2% respectivamente), dificultad para la extracción del implante (0.2%), cicatriz en el lugar del implante (0.2%), infecciones en el lugar de implante (0.1%), migración del fármaco implantado (0.3%), prurito (0.8%), rotura del dispositivo (0.3%)

Respecto a los **trastornos del aparato reproductor y de la mama** representaron el 9.4% del total. Destacaron las alteraciones del ciclo menstrual: menorragias (0.7%), dismenorrea (0.2%), dispaneuria (0.1%), polimenorrea (0.3%), dolor de mama y de pezón (0.8%), galactorrea (0.1%), hemorragia vaginal o uterina (0.8%). Cabe reseñar que se registran 2 casos de cáncer de mama (0.2%), quistes: mamario y ovarico 0.2% respectivamente, quiste hepático y quiste en las Trompas de Falopio (0.1%).

Los **trastornos del sistema nervioso** representaron un 8.5% del total. El signo más frecuente fueron las cefalea (3.2%), seguida de mareos (0.9%), depresión (0.7%), insomnio (0.5%), irritabilidad (0.4%), ansiedad (0.4%, 5 casos), parestesias (0.2%). Las RAMs más graves dentro de este grupo fueron los infartos cerebrales representado el 0.2% y las parálisis de par craneal (0.1%).

Los **trastornos vasculares** representaron el 8.3%. En este grupo destacan las trombosis (6.9%), embolia pulmonar (4.4%, 54 casos), embolia venosa (0.4%), púrpura tromboflebitis (0.4%). Las RAM más graves dentro del grupo de los trastornos vasculares fueron los ictus isquémicos, la disección arterial y la púrpura trombocitopénica trombótica representado, cada uno de ellos, un 0.1%.

**Otras RAM** que por su frecuencia o gravedad cabe destacar son las urticarias ocupando 1%, la ineficacia de los fármacos (2.3%, 28 casos), hipertensión pulmonar (0.2%), neoplasia hepática (0.1% cada uno de ellos), shock anafiláctico (0.1%) y tuberculosis (0.1%).

Finalmente las **alteraciones bioquímicas** que se registran con mayor frecuencia fueron: hipercolesterolemia (0.4%), hiperbilirrubinemia e hipertensión 0.3% cada una de ellas,

hiperprolactinemia, hiperglucemias e hipoglucemias, niveles de protombina disminuidos representando un 0.1% cada una de ellas.

#### **Grupo de uso intravaginal/intrauterino**

Las RAM más frecuentes fueron los **embarazos, puerperios y enfermedades perinatales**, representando el 18.7% del total. De ellas los abortos representaron el 3.1% (0.1% correspondía a abortos ectópicos), amenaza de aborto (0.3%), embarazos 13.1% (1.2% hace referencia a embarazos ectópicos), rotura del embarazo ectópico 0.2%.

El segundo grupo de trastornos con más frecuencia registró fueron los **trastornos del aparato reproductor y la mama**; amenorrea (1.1%), dismenorrea (0.5%), dispareuria (0.5%), menorragias (0.9%), metrorragias (1.8%), enfermedad inflamatoria pélvica (0.5%), endometriosis (0.1%), infecciones vaginales (0.4%), hemorragias genitales (incluidas las uterinas y vaginales) 3.1%. Cabe destacar por la gravedad de las mismas, 3 casos de cáncer de mama representando el 0.3%, leiomioma uterino (0.5%), perforación uterina (0.5%), quiste ovárico (0.4%).

Respecto a los **trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** las complicaciones del dispositivo médico (1.3%), descolocación del dispositivo (2.8%) de la inserción del mismo (0.2%), dispositivo incrustado y defectuoso un 0.1% cada uno de ellos, dolor 7.6% (0.8% referente a la colocación del dispositivo), expulsión del dispositivo (2.4%, 26 casos), migración del fármaco implantado (0.1%) y hemorragias peritoneales 0.5% son los problemas más relevantes que se registraron

Otras RAM a destacar son: trombosis (2.5%), cefalea 1.5%, ansiedad, depresión (0.5%), ITUs (0.6%), náuseas y vómitos (0.7% y 0.2% respectivamente), shock 0.1%

El derrame pélvico 0.2%, embolia pulmonar 2%, ictus isquémico 0.1% fueron los eventos de mayor gravedad.

El 72 de los casos notificó como fármaco ineficaz, representando el 6.6% del total.

#### **Grupo de situaciones de emergencia**

Así resultó que las RAM más frecuentes fueron los **embarazos, puerperios y enfermedades perinatales**, representando el 37% del total. Los embarazos representaron un 33.3% del total (3.7% de los mismos fueron embarazos ectópicos), los abortos espontáneos un 3.7%

El segundo grupo de trastornos con más frecuencia registró fueron los **trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** representando un 25.9% del total. Cabe destacar las hepatitis, hiperbilirrubinemia y el prurito representando, cada una de las mismas, un 3.7% del total

El último grupo hace referencia a los trastornos del sistema nervioso representando un 11.1% del total. Las cefaleas, mareos y crisis representaron cada una de ellas un 3.7%.

El 14.8% notificó como fármaco ineficaz.

### Analizando el **desenlace global de las RAM**

En el grupo de uso sistémico, el 35.5% se resolvieron por completo, mientras que el 2.3% se resolvió con alguna secuela. El 10.2% se encontraban en fase de recuperación o resolución cuando la RAM se notificó. Por otra parte, la RAM no se resolvió en el 19.2% de los casos y fue de carácter mortal en el 0.8% (10 casos). El desenlace final de la RAM se desconoció en el 31.9% de los casos.

En el grupo de uso intravaginal/intrauterino, el 24.7% se resolvieron por completo, mientras que el 3.3% se resolvió con alguna secuela. El 7.6% se encontraban en fase de recuperación o resolución cuando la RAM se notificó. Por otra parte, la RAM no se resolvió en el 22.4% de los casos y fue de carácter mortal en el 0.8% (9 casos). El desenlace final de la RAM se desconoció en el 41.3% de los casos.

En el grupo de situación de emergencia 14.8% se resolvieron por completo. El 11.1% se encontraban en fase de recuperación o resolución cuando la RAM se notificó. Por otra parte, la RAM no se resolvió en el 25.9% de los casos. El desenlace final de la RAM se desconoció en el 48.1% de los casos. Los resultados se representan en la tabla 9.

**Tabla 9.** Desenlace global de las RAMS en el grupo uso sistémico, uso intravaginal/intrauterino y situación de emergencia.

	<b>SISTÉMICOS</b>		<b>INTRAVAGINAL</b>		<b>EMERGENCIA</b>	
	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Desconocido	396	31,9	454	41,3	13	48,1
En recuperación/ en resolución	127	10,2	83	7,6	3	11,1
Mortal	10	,8	9	,8		
No recuperado/ no resuelto	238	19,2	246	22,4	7	25,9
Recuperado/ resuelto	441	35,5	271	24,7	4	14,8
Recuperado/ resuelto con secuelas	29	2,3	36	3,3		
Total	1241	100,0	1099	100,0	27	100,0

En cuanto al **tipo de tratamiento** que requirieron los pacientes para la resolución de la RAM, en el grupo de uso sistémico fue desconocido en el 68.4%. Se requirieron la administración de otros fármacos en el 23.4%. Fue necesario tratamiento quirúrgico en el 2.9%, terapias invasivas no quirúrgicas en el 3.3% y terapias físicas o la realización de una transfusión de hemoderivados en el 0.3% de los casos respectivamente.

En el grupo de uso intravaginal/intrauterino fue desconocido en el 56.9%. Se requirieron administración de otros fármacos en el 22.6%. Fue necesario tratamiento quirúrgico en el 14.4%, terapias no invasivas en el 4.5%, transfusiones de hemoderivados en el 0.4%.

En situación de emergencia fue desconocido en el 82.6%. Se requirieron administración de otros fármacos en el 17.46%.

**Tabla 10.** Tipo de tratamiento que requirieron las RAM en el grupo de uso sistémico, intravaginal/intrauterino y situación de emergencia

	<b>SISTÉMICOS</b>		<b>INTRAVAGINAL</b>		<b>EMERGENCIA</b>	
	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Desconocido	474	68,4	264	56,9	19	82,6
Farmacológico	162	23,4	105	22,6	4	17,4
Quirúrgico (incluido marcapasos)	20	2,9	67	14,4		
Terapia invasiva no quirúrgica	23	3,3	21	4,5		
Trasfusión	2	,3	2	,4		
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	2	,3				
Sin tratamiento	10	1,4	5	1,1		
Total	693	100,0	464	100,0	23	100,0

## **DISCUSIÓN**

Durante el periodo comprendido desde el inicio de la base de datos de SEFV-H (FEDRA<sup>®</sup>2.0) hasta el 21 de noviembre de 2017, se registro en España un total de 1190 notificaciones causados por los anticonceptivos hormonales. La mayoría de las notificaciones pertenecían al grupo de uso sistémico que incluye la vía oral, parche trasdermico e implante subcutáneo, seguido de uso intravaginal/intrauterino y un pequeño número de casos a las situaciones de emergencia.

A pesar de que los métodos anticonceptivos hormonales están incrementado su uso<sup>1</sup>, las notificaciones registradas durante el periodo de estudio representan un escaso porcentaje. Ello podría ser debido a que la tasa global de infra-notificación es elevada, acentuándose en las situaciones de emergencia.

En todos los casos registrados, el formato de notificación fue el sistema de notificación espontánea con Tarjeta Amarilla, lo cual es esperable dado el tipo de fármaco y el manejo ambulatorio. En situaciones de emergencia fueron las propias usuarias las principales fuentes primarias, sin embargo, en el grupo de uso sistémico e



intravaginal/intrauterino, fueron los médicos de ámbito extrahospitalario. Cabe destacar el hecho de que en este tipo de estudios, el número de notificaciones provenientes de un ámbito extrahospitalario es generalmente siempre mayor a las de ámbito intrahospitalario. Plantea la hipótesis de que si bien ya existe una tasa global de infra-notificación relativamente elevada, ésta es más acusada a nivel intrahospitalario. Las principales causas implicadas en la infra-notificación de las RAM son: dudas acerca de la relación causal y la RAM, la sobrecarga de trabajo, la ignorancia de la existencia del programa de notificación y dudas sobre la importancia de notificar las RAM, entre otras. Por ello, tal y como plantean algunos autores, sería necesario fomentar sesiones de farmacovigilancia y promoción de la notificación de sospechas de RAM, a fin de reforzar la actitud y conocimiento del notificador.<sup>25-26</sup>

En la mayoría de las notificaciones no fue necesaria información complementaria para poder ser evaluadas lo que pone de manifiesto que existe un adecuado diseño en cuanto al formato de notificación, que hace que sea relativamente sencillo y claro de rellenar por parte de aquellos que lo cumplimentan. Entre los casos en los que sí fue necesario solicitar información adicional fue a través de una llamada telefónica, seguida de información por escrito y, en tercer lugar, solicitando información al *Servicio de Información de Medicamentos* dependiente de la *Dirección General de Farmacia*.

Respecto a la distribución de la edad de las mujeres fue la esperable, siendo la media y la desviación típica coherentes con el rango de edad fértil de las mismas. Los métodos anticonceptivos intravaginales/intrauterinos eran de elección en las mujeres de media más elevada, ascendiendo a 33 años. Sin embargo, los anticonceptivos en situación de emergencia se observó que la media de edad descendía a 26 años ajustándose con datos recogidos en encuestas españolas, donde la edad media de las usuarias estaba entre 15-25 años.<sup>2</sup>

Hubo una usuaria cuya edad fue notablemente superior a la esperada. Se trataba de una mujer de 54 años con hiperplasia endometrial. Aunque las indicaciones terapéuticas de los anticonceptivos hormonales son más limitadas en mujeres postmenopáusicas, no debemos obviar las posibles RAMS en estos grupos de edad.

Como cabe esperar, el número de fármacos concomitantes registrados en las notificaciones no fue muy elevado. Teniendo en cuenta que la principal indicación de estos fármacos es evitar embarazos no deseados y regular el ciclo menstrual, la mayoría de las usuarias son jóvenes sin comorbilidades asociadas. Por ello, la anticoncepción es el único tratamiento en la mayor parte de los casos.

Respecto a las posibles interacciones farmacológicas de los anticonceptivos hormonales con otros medicamentos, no se pudo valorar una relación causal en la mayoría de las notificaciones ó las interacciones registradas ya eran conocidas, apareciendo en la ficha técnica de los diferentes anticonceptivos hormonales. Se notificaron casos de hiperglucemia ya que los AOC reducen la tolerancia a la glucosa, pudiendo restar eficacia a los antidiabéticos orales e insulina. Por otra parte, se ha observado que la administración concomitante del antirretroviral efavirenz con levonorgestrel reduce los niveles plasmáticos de este último en un 50% pero en nuestro estudio no se notificó ningún caso de dicha interacción.<sup>27</sup>

En la gran mayoría de notificaciones los fármacos sospechosos estaban registrados tanto por nombre de especialidad farmacéutica como por principio activo. Esto supone una ventaja a la hora de obtener información para evaluar la causalidad, ya que dado el nombre de especialidad farmacéutica se accede a conocer la dosis de fármaco que el paciente está tomando, los excipientes que acompañan al principio o principios activos que el medicamento contiene, así como la proporción de los mismos, la posología exacta y los estudios e informes de seguridad emitidos acerca del producto, entre otros.

Por otra parte, en los últimos años, hemos asistido a un gran número de innovaciones en la planificación familiar. Estas novedades se concentran en las nuevas vías de administración, que facilitan el cumplimiento de la pauta posología por parte de la mujer. En consecuencia, se consigue una mayor efectividad del método ya que se evita la ingesta diaria de píldoras anticonceptivas orales.<sup>29</sup> Sin embargo, un elevado porcentaje de notificaciones fueron registradas en el grupo de uso sistémico, siendo la principal vía de administración la oral seguida de la vía intravaginal/intrauterina, parches transdérmicos y finalmente el implante subcutáneo.

A pesar de que los anticonceptivos hormonales orales no han demostrado ser los más efectivos por la gran dependencia que tienen de la usuaria para su correcto uso, actualmente siguen siendo el anticonceptivo hormonal más utilizado. Una encuesta llevada a cabo por la SEC<sup>2</sup> ya puso de manifiesto la elevada tasa de abandono del método anticonceptivo durante el primero año (24.6%), siendo la píldora el método con mayor porcentaje de abandono (51.8%).

Respecto a la eficacia de la anticoncepción hormonal, las notificaciones estudiadas arrojan que los anticonceptivos intravaginales/intrauterinos fueron menos eficaces que los de uso sistémico, a contraposición del estudio CHOICE<sup>4-5-6</sup> donde se demostraba que las mujeres que elegían una anticoncepción intrauterina o una anticoncepción implantable al inicio del estudio tenían menos probabilidades de tener un embarazo no deseado en comparación con aquellos que seleccionan los métodos anticonceptivos orales. Ello podría deberse a que en el grupo de uso sistémico de nuestro estudio se engloban diferentes vías de administración (oral, transdérmica y subcutánea).

En relación a los fármacos registrados en las notificaciones sospechosos de producir las RAM fueron los estrógenos y gestágenos de forma combinada, en la mayoría de las ocasiones.

En el grupo de uso sistémico el Etinilestradiol representa el fármaco más prevalente. Los anticonceptivos intravaginales/intrauterinos, se distribuyen de manera más equitativa. Levonorgestrel, seguido de etinilestradiol y etonogestrel. Tan solo un pequeño porcentaje corresponde con la norelgestromina. Ello podría ser debido a que existe una menor diversidad de formas comercializadas respecto a la AOC.

En las situación de emergencia, el fármaco más prevalente también es el levonorgestrel, seguido del modulador sintético selectivo de los receptores de progesterona (Acetato de Ulipristil) y finalmente el Etinilestradiol.

La disminución en la dosis de estrógeno ha permitido mejorar la tolerancia y disminuir los efectos secundarios, especialmente los tromboembolismos<sup>28</sup>. Sin embargo, continúan notificándose RAMS mortales, siendo necesario nuevas líneas de investigación para mejorar su posología.

En cuanto a las indicaciones especificadas en las notificaciones de este estudio, un la mayoría correspondió a la anticoncepción, evitando los embarazos no deseados. La segunda indicación específica fueron los trastornos menstruales funcionales como la amenorrea, dismenorrea, metrorragias.

Las RAM registradas en las notificaciones, en general se encontraron reacciones adversas ya conocidas y cuyas frecuencias relativas son coherentes con los datos epidemiológicos disponibles en la literatura médica y en la ficha técnica de los distintos métodos anticonceptivos hormonales.<sup>30</sup>

En cuanto a la secuencia temporal entre la toma del fármaco sospechoso y la RAM observada compatible casi la totalidad de los casos.

Era esperable que la mayoría de las RAM mejoraran con la retirada del fármaco, si bien el porcentaje de desconocimiento sobre el efecto de la retirada del fármaco sobre la RAM no fue despreciable.

En la mayoría de los casos no hubo reexposición al fármaco que pudiera aumentar la evidencia de causalidad entre el mismo y la RAM, tal y como cabría esperar dado el daño que la RAM produce en las pacientes y consecuentemente dada la tendencia por parte de los mismos y el prescriptor a evitar dicha reexposición. En un pequeño porcentaje no se produjo RAM tras la reexposición.

Por otro lado, en un porcentaje no desdeñable faltaba información para poder descartar causas alternativas. Sin embargo, tras aplicar el algoritmo de causalidad Karch-Lasagna, la gran mayoría de fármacos sospechosos fueron clasificados en base a una categoría B (probable) o A (posible), lo que indicaría que la información aportada fue suficiente para aplicar dicho algoritmo.

El grupo de RAM predominante fue el **embarazo, puerperio y enfermedades perinatales**. Dentro de este grupo destacaron los embarazos no deseados, los embarazos de localización ectópica y abortos.

La RAM que con mayor frecuencia se notificó fueron los embarazos no deseados, los cuales pueden tener importantes consecuencias psicológicas, sociales y económicas para la mujer y sus familias, e importantes repercusiones para el sistema sanitario, por lo que han de ser considerados una prioridad social y sanitaria.<sup>31-32</sup>

El uso de métodos altamente efectivos, cómo los implantes subcutáneos, es aún bajo; tan solo el 8% las mujeres lo usan<sup>22</sup>. Nos hallamos por tanto ante un escenario en el que es necesario asesorar y dar respuesta efectiva a las necesidades anticonceptivas de la mujer de acuerdo con su estilo de vida.<sup>31-32</sup>

Por otra parte, los embarazos ectópicos notificados fueron más frecuentes en situación de emergencia. Aunque no se conoce una relación causal definida entre el

levonorgestrel y los embarazos ectópicos, se observó que las mujeres que no utilizaban correctamente la píldoras anticonceptiva de emergencia con levonorgestrel (LNG-ECP) tenían mayor riesgo de embarazo ectópico después del fallo del LNG-ECP.<sup>33-34</sup> Este hecho coincide con un caso registrado como embarazo ectópico en situación de emergencia en nuestro estudio. Los resultados ilustran la importancia que tiene que los profesionales sanitarios (médicos como farmacéuticos) expliquen a las usuarias de forma clara, concisa y detallada la correcta utilización de la píldora anticonceptiva de emergencia con LNG-ECP para así evitar eventos no deseados.

Respecto a los **trastornos del aparato reproductor y la mama**; los trastornos funcionales (amenorrea, dismenorrea, dispaneuria, polimenorrea, menorragias) fueron más frecuentes que las alteraciones orgánicas. Cabe reseñar que se registraron cinco casos de cáncer de mama. Las mujeres que están tomando AOC tienen un riesgo ligeramente mayor de presentar un diagnóstico de cáncer de mama. El riesgo adicional desaparece gradualmente a lo largo de los diez años siguientes a haber dejado de tomar los AOC.<sup>19</sup>

Estos cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los carcinomas diagnosticados en mujeres que nunca han tomado anticonceptivos orales combinados. El patrón observado de aumento de riesgo se puede deber a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, a los efectos biológicos de los anticonceptivos orales combinados o a una combinación de los dos factores.<sup>27</sup> No disponemos de suficiente información para corroborar cuál fue el estadio de los cinco casos de cáncer de mama diagnosticados en nuestro estudio.

En nuestro estudio, la mayoría de las notificaciones de cáncer de mama registradas han sido provocados por anticonceptivos hormonales combinados, coincidiendo con la bibliografía. Los progestágenos por sí solos no aumentan el riesgo, aunque se notificó un caso por lo que sería conveniente realizar más estudios.<sup>19</sup>

En estudios epidemiológicos, se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer de cuello uterino en mujeres que utilizaban AOC a largo plazo.<sup>18</sup> En nuestro estudio no se notificó ningún caso de cáncer de cuello uterino por lo que se mantiene la controversia sobre hasta qué punto este hallazgo se puede atribuir a factores de confusión del comportamiento sexual y otros factores tales como el VPH.<sup>28</sup>

En el estudio de Contracepción Oral del Colegio Real de Médicos Generales del Reino Unido se concluyó que el uso de AOC se asociaba con una reducción del cáncer colorrectal, endometrio y ovárico<sup>17</sup>. En nuestras notificaciones no se detecta ningún caso de cáncer colorrectal pero destacan alteraciones orgánicas benignas como los leiomiomas, pólipos uterinos y quistes ováricos.

Otra neoplasia maligna notificada fue el carcinoma hepatocelular. Sólo el adenoma hepatocelular es hormonodependiente, a diferencia de los angiomas hepáticos y las hiperplasias nodulares focales. Por lo tanto, la AHC debe interrumpirse en caso de adenoma hepatocelular, ya que pueden transformarse en un carcinoma hepatocelular.<sup>35</sup>

Dentro de las **alteraciones en el lugar de administración** destacaron la descolocación y migración del fármaco implantado, complicaciones en la inserción y extracción, infecciones en el lugar de implante, rotura del dispositivo y prurito. Fueron más frecuentes los DIU que los implantes y parches transdérmicos.

El desplazamiento del DIU es una complicación rara y grave. Representa 1/350-1/10000 inserciones. Pueden migrar a cualquier localización intraabdominal, incluida la vejiga, aunque no es lo habitual<sup>36</sup>. Los DIU se han asociado con infecciones graves, incluida la enfermedad estreptocócica invasiva del grupo A (GAS) y el síndrome de shock tóxico (SST), debido a *Staphylococcus* y *Streptococcus* spp.<sup>37</sup> La actinomicosis es otra complicación grave asociada con el uso prolongado del DIU.<sup>38</sup> En las notificaciones registradas no se filió la etiología de las infecciones vaginales por lo que desconocemos cuál fue germen causal. Hubo una notificación de shock anafiláctico con parche transdermico.

Respecto a las **alteraciones gastrointestinales**, las entidades nosológicas a destacar fueron las náuseas, vómitos diarreas, astenia, dispepsia, dolores abdominales y flatulencias. Estos síntomas inespecíficos se han relacionado con la AOC debido a su paso por el tracto gastrointestinal.

Se realizó un metaanálisis utilizando el modelo de Mantel-Haenszel para evaluar el riesgo de desarrollar EII (enfermedad inflamatoria intestinal) en el contexto de la exposición previa a anticoncepción hormonal oral.<sup>39</sup> El uso de anticoncepción hormonal oral se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa en el huésped genéticamente susceptible. La duración total, la dosis de exposición a anticoncepción hormonal oral y el riesgo de desarrollo de EII deben estar mejor caracterizados. En nuestro estudio no se notificó ningún caso de EII.

Dentro de los **trastornos del sistema nervioso**, el síntoma más frecuente fueron las cefaleas. Este dato que queda registrado en la ficha técnicas de los distintos AHC como efecto adverso frecuente pudiendo afectar hasta una de cada diez mujeres.<sup>27</sup>

Respecto a las convulsiones y epilepsias son más frecuentes si la mujer tiene antecedentes previos.<sup>12</sup> En las notificaciones estudiadas no podemos contrastar esta información por la carencia de datos registrados por lo que sería conveniente anotar y realizar una detallada anamnesis tras las RAMS y así, valorar si existe una posible relación causal.

Respecto a los ACV, son más frecuentes en presencia de dosis elevadas de etinilestradiol y en combinación con progestágenos como el gestodeno y desogestrel. Este riesgo se ve incrementado en usuarias que padecen migraña, específicamente migraña con aura<sup>13</sup>. En la mayoría de notificaciones estudiadas, los AVC se relacionaban con un AHC con una causalidad probable (A) o posible (B). Sin embargo, nos encontramos con el mismo problema; no disponemos de información acerca de los antecedentes personales de las usuarias. Se extrae que para prescribir un determinado anticonceptivo hormonal deberíamos realizar una historia clínica detallada conociendo los factores de riesgo.

En el grupo de los **trastornos vasculares**, el efecto adverso que más destaca son los TEV. Existen pequeñas diferencias del riesgo de TEV, entre las distintas combinaciones

según el progestágeno que contienen. Según el PRAC de la EMA, el riesgo de TEV es más bajo en los AHC que contienen progestágenos levonorgestrel, norgestimato y noretisterona. Este riesgo aumenta en el caso de etonogestrel, norelgestromina, gestodeno, desogestrel y drospirenona (anticonceptivos de tercera y cuarta generación)<sup>28</sup>. Si revisamos los fármacos que se han utilizado con mayor frecuencia, se extrae que las indicaciones terapéuticas han sido adecuadas para evitar el riesgo de TEV.

La mayoría de notificaciones de TEV que se registraron en nuestro estudio fueron entre los años 2012-2014, fecha que coincide cuando el PRAC revisó el riesgo de TEV con AHC y concluyó que los beneficios de los AHC en la prevención de embarazos no deseados continúan superando sus riesgos.<sup>28</sup> No hay ninguna razón para que las mujeres que han estado usando AHC sin ningún problema dejen de tomarlos sobre la base de esta revisión. Además existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de cuatro semanas o más.<sup>10</sup>

También se ha reforzado la importancia de garantizar una buena información para las mujeres que usan estos medicamentos y para los profesionales de la salud que brindan asesoramiento y atención clínica. Es importante que las mujeres conozcan el riesgo de TEV y sus signos y síntomas, y que los médicos tengan en cuenta los factores de riesgo individuales de una mujer al recetar un anticonceptivo.<sup>10-11-28</sup>

Respecto al **desenlace global de las RAM** estudiadas, existe un elevado porcentaje que el desenlace final de la RAM fue desconocido lo que nos conduciría a plantear que las notificaciones se produjeron simultáneamente con la RAM sin un seguimiento posterior. En más de la mitad de los casos se ha recuperado o está en proceso de recuperación.

Llaman la atención la gravedad de las notificaciones, destacando aquellas que se identificaron como mortales. Un total de cinco casos, cuatro pertenecían al grupo de sistémicos, de los cuales, dos casos mortales por edema agudo de pulmón secundario a trombosis venosa profunda, un embarazo y anticoncepción simultánea (alteraciones en el ritmo cardíaco fetal). Respecto al grupo de tópicos, uno de los casos fue por trombosis cerebral y otro por exposición fetal al anticonceptivo hormonal que provocó trombosis venosa profunda, desencadenado en el fallecimiento de la paciente. Respecto a las situaciones de emergencia no se notificó ningún caso mortal. En cuanto a los defectos congénitos, se registraron tres notificaciones. Una en el grupo de los sistémicos; la administración de parche transdérmico (etinilestradiol y norelgestromina) fue ineficaz provocando un embarazo con hematoma retroplacentario. Las dos restantes, fueron provocados por el levonorgestrel administrado por vía intrauterina.

El **manejo terapéutico que requirieron las RAMS** para la resolución de las misma fue, en orden de frecuencia, la administración de segundos fármacos seguido de terapias quirúrgicas como sucede con los embarazos ectópicos y migración de anticonceptivos intrauterinos. En un amplio porcentaje no hubo apenas datos sobre el manejo terapéutico de la RAM, hecho que de nuevo obliga a considerar la necesidad de hacer

llegar de una manera más eficaz la importancia de notificar correctamente, de cara a poder desarrollar estudios de este tipo.

Por último, nótese que este estudio presenta limitaciones comunes a los estudios basados en las notificaciones espontáneas de RAM. La primera de todas es debida a la infra-notificación propia del sistema de farmacovigilancia basado en la notificación espontánea, lo que puede llegar a suponer una infra-estimación de la magnitud real del problema. Asimismo, la tasa de notificación puede variar según el tipo y gravedad de la notificación, los fármacos implicados, así como según el carácter novedoso de los mismos. Por otro lado, en los informes de FEDRA <sup>®</sup>2.0, la descripción de cada notificación se realiza mediante una serie de términos médicos estandarizados, y generalmente no se cumplimenta el apartado donde se puede explicar narrativamente el hallazgo, empleándose éste en menos ocasiones de las que cabría esperar, por lo que la calidad y el detalle de los informes varía entre ellos. También es escasa la información aportada en las notificaciones acerca de la situación y comorbilidades basales de los pacientes. Además, este estudio se ha realizado en base a la codificación y evaluación de causalidad realizada por los técnicos del SEFV-H, en la cual puede existir cierto grado de subjetividad. Otras limitaciones son la ausencia de ciertos datos en las notificaciones que podrían ser importantes a la hora de valorar la causalidad de la RAM con el fármaco sospechoso, como la raza de los pacientes o los alimentos ingeridos con la medicación que también pudieran producir interacciones farmacológicas. Por todos estos motivos, el estudio puede presentar sesgos por lo que se ha de realizar una evaluación posterior mediante otro tipo de estudios. Sin embargo, a pesar de todas las limitaciones, estudios como el presente se utilizan cada vez más, tanto para la generación de señales en farmacovigilancia como para la investigación de la seguridad de los fármacos, ya que facilitan enormemente la identificación de nuevos problemas de seguridad o los posibles efectos nocivos de un producto.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio, la mayoría de los resultados obtenidos fueron coherentes con otros estudios similares sobre la materia, lo que supone un punto a favor de la validez relativa del mismo, si bien es necesario tener en cuenta las limitaciones comentadas anteriormente.

Al tratarse de un estudio descriptivo, la ventaja fundamental del mismo radica en la sencillez a la hora de su realización y al escaso o nulo coste económico que ésta conlleva. Sin embargo, debido a las limitaciones del mismo, éste estudio es únicamente válido para ser tenido en cuenta a la hora de plantear hipótesis y/o nuevas líneas de investigación que deberán demostrarse o refutarse mediante estudios más complejos de tipo observacional y/o experimental.

Se realizó una búsqueda de las posibles RAMS causadas por los anticonceptivos hormonales en tres grupos diferentes (anticonceptivos hormonales de uso sistémico, anticonceptivos de uso intravaginal/intrauterino y anticoncepción en situación de emergencia). Los resultados de los tres grupos fueron similares con la bibliografía revisada en la mayoría de variables analizadas.

En situación de emergencia, los profesionales sanitarios deben de hacer hincapié en explicar a las usuarias el correcto uso del levonorgestrel, para disminuir el riesgo de RAMS (especialmente los embarazos ectópicos).

Prevía prescripción de cualquier método anticonceptivo hormonal, debería realizarse una historia clínica detallada, recogiendo los factores de riesgo y antecedentes personales.

A pesar de las nuevas generaciones de anticonceptivos hormonales, se siguen notificando RAMS, llegando a desencadenar eventos mortales.

La infra-notificación continúa siendo un problema frecuente, por lo que deberíamos concienciar a todos los profesionales sanitarios de su importancia en la práctica clínica.

Se debería reducir la elevada tasa de infra-notificaciones que se ve incrementada en el medio intrahospitalario, en los grupos de edad más avanzada y en situaciones de emergencia.

En el caso de éste proyecto convendría seguir investigando en lo referente a los embarazos ectópicos, especialmente en situaciones de emergencia, disminuir la incidencia de eventos tromboembólicos y el desarrollo de neoplasias, ya que además la evidencia científica generada al respecto no es concluyente o plantea discrepancias entre diversos grupos de investigación.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. De la Cuesta Benjumea R, Franco Tejeda C, Iglesias Goy E. Actualización en anticoncepción hormonal. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol 35, nº3; 2011.
2. SEC: Sociedad Española de Contracepción [Internet]. Estudio Poblacional sobre el Uso y la Opinión de los métodos Anticonceptivos en España. Encuesta de anticoncepción en España; 2016 [cited 2018 Feb 5]. Available from: <http://sec.es/area-cientifica/observatorio/documentos-observatorio/>
3. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, Nelson A. The Effect of Age, Parity and Body Mass Index on the Efficacy, Safety, Placement and User Satisfaction Associated With Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems: Subgroup Analyses of Data From a Phase III Trial. PLoS One. 2015 Sep 17;10(9).
4. Secura GM, Allsworth JE, Madden T, et al. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. Am J Obstet Gynecol. 2010;203:115.e1-7.
5. Reeves MF, Zhao Q, Secura GM, Peipert JF. Risk of unintended pregnancy based on intended compared to actual contraceptive use. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jul;215(1):71.e1-6.
6. Gerlinger C, Trussell J, Mellinger U, Merz M, Marr J, Bannemerschult R, Schellschmidt I, Endrikat J. Different Pearl Indices in studies of hormonal contraceptives in the United States: impact of study population. Contraception. 2014 Aug;90(2):142-6.
7. Steele BJ, Layman K. Ectopic Pregnancy After Plan B Emergency Contraceptive Use J Emerg Med. 2016 Apr;50(4):663-6.
8. Callahan R, Yacobson I, Halpern V, Nanda K. Ectopic pregnancy with use of progestin-only injectables and contraceptive implants: a systematic review. Contraception. 2015 Dec;92(6):514-22.
9. McDaid A, Logette E, Buchillier V, Muriset M, Suchon P, Pache T, Tanackovic G, Kutalik Z, Michaud J. Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users. Plos. Published: July 27, 2017.
10. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Inicio de la revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación; 2013 [cited 2018 Feb 15]. Available from: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_06-2013-anticonceptivos.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_06-2013-anticonceptivos.htm)

11. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusión de la revisión de riesgo de tromboembolismo venoso; 2013 [cited 2018 Feb 15]. Available from: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_27-2013-anticonceptivos.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_27-2013-anticonceptivos.htm)
12. Lima ACS, Martins LCG, Lopes MVO, Araújo TL, Lima FET, Aquino PS, Moura ERF. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2017 May-Jun;70(3):647-655.
13. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, Lampi C, Lidegaard, Anne MacGregor E, Maassen Van Den Brink A, Mitsikostas DD, Nappi RE, Ntaios G, Sandset PM, Martelletti P; European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain.* 2017 Oct 30;18(1):108.
14. Dragoman M, Curtis KM, Gaffield ME. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes. *Contraception.* 2016 Sep;94(3):280-7.
15. Rocha ALL, Campos RR, Miranda MMS, Raspante LBP, Carneiro MM, Vieira CS, Reis FM. Safety of hormonal contraception for obese women. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Dec;16(12):1387-1393
16. Reddy DS. *Do oral contraceptives increase epileptic seizures? Expert Rev Neurother.* 2017 Feb;17(2):129-134.
17. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jun;216(6):580.
18. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, Pala V, Weiderpass E, Margall N, Dillner J, Gram IT, Tjønneland A, Munk C, Palli D, Khaw KT, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Fournier A, Fortner RT, Ose J, Steffen A, Trichopoulou A, Lagiou P, Orfanos P, Masala G, Tumino R, Sacerdote C, Polidoro S, Mattiello A, Lund E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Quirós JR, Sánchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Larrañaga N, Ekström J, Lindquist D, Idahl A, Travis RC, Merritt MA, Gunter MJ, Rinaldi S, Tommasino M, Franceschi S, Riboli E, Castellsagué X. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One.* 2016 Jan 25;11(1):e0147029.
19. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, Steck SE. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jan;155(1):3-12.

20. Bengtsdotter H, Lundin C, Gemzell Danielsson K, Bixo M, Baumgart J, Marions L, Brynhildsen J, Malmborg A, Lindh I, Sundström Poromaa I. Ongoing or previous mental disorders predispose to adverse mood reporting during combined oral contraceptive use. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018 Feb;23(1):45-51.
21. Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*. 2018 Feb;20.
22. López Del Cerro E, Serrano Diana C, Castillo Cañadas AM, González Mirasol E, García Santos F, Gómez García MT, González de Merlo G. Influence of age on tolerability, safety and effectiveness of subdermal contraceptive implants. *Obstet Gynaecol*. 2018 Mar 19:1-6.
23. Galzote RM, Rafie S, Teal R, Mody SK. Transdermal delivery of combined hormonal contraception: a review of the current literature. *Int J Womens Health*. 2017 May 15;9:315-321.
24. Hall AM, Kutler BA, Fam J. Intrauterine contraception in nulliparous women: a prospective survey. *Reprod Health Care*. 2016 Jan;42(1):36-42.
25. Manso G. La situación actual del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ (coordinadores). Los primeros 25 años del Sistema Español de farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano. Oviedo: Universidad de Oviedo, 2009: pag 19-23.
26. F. Nogareda Moreno, B. Díaz Rosselló. Causas de infranotificación de RAM en la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares. *Medicina Balear* 2006, vol.21, núm. 2; 42-
27. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [cited 2018 May 8] . Available from: <https://www.aemps.gob.es>
28. European Medicines Agency. [Internet]. PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks; 2013 [cited 2018 May 7]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/10/news\\_detail\\_001916.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001916.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
29. Ángel Beltrán D. Anticoncepción Hormonal Combinada: Aspectos metabólicos y clínicos según las diferentes vías de administración y gestágeno utilizado. Departamento de obstetricia, ginecología y pediatría. 2009: pág 22-50.
30. Kakaiya R, Lopez LL, Nelson AL. Women's perceptions of contraceptive efficacy and safety. *Contracept Reprod Med*. 2017 Jun 20;2:19.
31. Reeves MF, Zhao Q, Secura GM, Peipert JF. Risk of unintended pregnancy based on intended compared to actual contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215(1):71.

32. Costillas-Cano P, Cristóbal-García I, Falguera-Puig G, Jurado-López AR, Lobo-Abascal P, Obiol-Saizg AM, Calaf-Alsina J. Buenas prácticas en el asesoramiento anticonceptivo a mujeres: recomendaciones del grupo de Expertos Multidisciplinar en Materia Anticonceptiva (EMMA). *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica* (2018) 5, 1-10
33. Zhang D, Yan MX, Ma J, Xia W, Xue RH, Sun J, Zhang J. Association between knowledge about levonorgestrel emergency contraception and the risk of ectopic pregnancy following levonorgestrel emergency contraception failure: a comparative survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Aug;25(8):880-8.
34. Corbelli J, Bimla Schwarz E. Emergency contraception: a review. *Minerva Ginecol.* 2014 Dec;66(6):551-64.
35. Abou Ali E, Sutter O, Nault JC. Tumores hepáticos benignos. *Tratado de medicina.* 2018 Mar 22;1.
36. Chai W, Zhang W, Jia G, Cui M, Cui L. Vesical transmigratio n of an intrauterine contraceptive device: A rare case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(40):e8236.
37. Kallat A, Ibrahimi A, Fahsi O, El Sayegh H, Iken A, Benslimane L, Nouini Y. Intrauterine device: about a rare complication and literature review. *Pan Afr Med J.* 2017 Jul 13;27:193
38. Wu CM, Noska A. Intrauterine device infection causing concomitant streptococcal toxic shock syndrome and pelvic abscess with *Actinomyces odontolyticus* bacteraemia. *BMJ Case Rep.* 2016 Mar 10;2016.
39. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep;29(9):1064-1070.