



# Información terapéutica

## del Sistema Nacional de Salud

---

Volumen 35, N° 3/2011

### Sumario

Actualización en anticoncepción hormonal p. 75

AINEs en la práctica clínica:  
lo que hay que saber p. 88

Nuevos principios activos: p. 96

- Bilastina, Colesevelan
- EFG autorizados en el tercer trimestre 2011

Informaciones sobre seguridad de medicamentos: p. 98

- Notas sobre Farmacovigilancia:
  - Buflomedil: suspensión de comercialización
  - Plantago ovata: reacciones de hipersensibilidad
  - Cilostazol: reacciones adversas cardiovasculares

Noticias y temas de interés: p. 101

- Real Decreto Ley 9/2011 por el que se adoptan medidas para la mejora de la calidad y cohesión del SNS

# Actualización en anticoncepción hormonal

**De la Cuesta Benjumea R.** Especialista en Obstetricia y Ginecología del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. Profesora asociada de Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid.

**Franco Tejada C.** Médico residente de Obstetricia y Ginecología del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

**Iglesias Goy E.** Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. Profesor Titular y Director de Departamento de Obstetricia y Ginecología en la Universidad Autónoma de Madrid.

## RESUMEN

La anticoncepción hormonal constituye el segundo método anticonceptivo más utilizado en nuestro país. Las principales novedades en cuanto a composición son la introducción del valerato de estradiol como componente estrogénico para mejorar la seguridad y de la drospirenona, progestágeno con acción antiminerlocorticoide, que contrarresta la retención hidrosalina y ha sido aprobado como tratamiento del síndrome premenstrual. Para mejorar el cumplimiento se han propuesto el método de inicio inmediato y los regímenes de administración en ciclo prolongado o continuo que disminuyen los síntomas del periodo libre de hormona. La vía transdérmica presenta niveles séricos superiores de etinilestradiol que la oral lo que puede elevar el riesgo de tromboembolismo. Las innovaciones en la anticoncepción de emergencia son la pauta toma única de 1500 mcg de levonorgestrel y su dispensación sin receta.

En este trabajo se revisan también los riesgos así como los criterios médicos de elegibilidad de la anticoncepción hormonal.

**PALABRAS CLAVE:** Anticoncepción hormonal. Parche anticonceptivo. Anticoncepción de emergencia.

## ABSTRACT

The second more frequently used contraception method in our country is hormonal contraception. Innovations in composition include the introduction of estradiol valerate as estrogen element to improve safety, and oral contraceptives containing drospirenone that is a progestin with antiminerlocorticoid activity and has been approved for treating premenstrual syndrome. To improve compliance quick start and extended dose regimen, that decreases symptoms during hormonal free interval, have been proposed. With transdermal patch ethinylestradiol serum level is higher than with oral contraceptives therefore venous thromboembolism risk can be increased. Main innovations in emergency contraception are the 1500 mcg single dose of levonorgestrel regimen and the possibility of obtaining it without medical prescription. In this essay we also review severe adverse effects and medical eligibility criteria of hormonal contraception.

**KEY WORDS:** Hormonal contraception. Contraceptive patch. Emergency contraception.

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 75-87*

## Introducción

La encuesta Daphne de 2009 sobre hábitos anticonceptivos en España indica que el 79% de las mujeres en edad fértil regulan su fertilidad con algún método anticonceptivo. El método más utilizado es el preservativo con un 37 % de usuarias, seguido de la anticoncepción hormonal empleada por el 24 % de las encuestadas en sus diferentes vías de administración, con claro predominio de la vía oral. Se estima que cerca de tres millones de mujeres utilizan anticonceptivos orales combinados

(ACOC) no sólo por la protección anticonceptiva, principal motivo de inicio de la toma en el 86 % de los casos, sino también por sus beneficios adicionales como regular el ciclo, alivio de molestias menstruales o mejora de la piel o el cabello.

Se calcula que en nuestro país hay 2 millones de mujeres expuestas a un embarazo no deseado por la no utilización de método o el uso inconsistente del preservativo. Es necesaria la implicación de los profesionales sanitarios para mejorar la información y la asistencia en materia de anticoncepción<sup>(1)</sup>

Desde la introducción en los años 60 de la píldora anticonceptiva, con el objetivo de mejorar su seguridad y tolerabilidad, se han ido produciendo modificaciones en su composición. La reducción progresiva de la dosis de estrógeno ha conseguido, además de disminuir el riesgo de enfermedad tromboembólica, que efectos secundarios como náuseas, vómitos, cefalea y mastalgia sean menores<sup>(2)</sup>.

El desarrollo de progestágenos de 3ª generación tenía como objetivo minimizar los efectos androgénicos evitando el efecto adverso sobre el perfil lipídico. En 1995 se comunicó mayor número de episodios de tromboembolismo venoso respecto a los progestágenos de 2ª generación. Posteriormente se han introducido nuevos progestágenos buscando efectos que mejoren la tolerabilidad<sup>(3)</sup>.

La efectividad de los ACOC depende del estricto cumplimiento diario de la toma, siendo frecuentes los fallos por olvido. Las nuevas vías de administración como la transdérmica o la transvaginal pretenden, además de reducir los efectos secundarios, facilitar el cumplimiento y mejorar la efectividad del método.

En este trabajo se van a revisar las principales novedades de los últimos años en cuanto a composición, vías de administración, riesgos y criterios de elección en anticoncepción hormonal.

## Anticoncepción hormonal oral combinada

Las principales novedades en este campo han sido la introducción de nuevos progestágenos con mejor perfil de efectos secundarios y beneficios adicionales, la aparición de un preparado con estrógeno natural y la utilización de nuevas pautas de inicio y de régimen de intervalo libre de hormona.

### • ACOC con etinilestradiol y drospirenona

La drospirenona (DRSP) es un progestágeno sintético análogo de la espironolactona que posee actividad antiandrogénica y antimineralocorticoide, 3 mg equivalen a 25 mg de espironolactona.

La eficacia anticonceptiva, el control del ciclo y los efectos secundarios son similares a los ACOC de baja dosis de estrógenos<sup>(4)</sup>.

El impacto sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado es mínimo, similar al de ACOC con progestágenos de 3ª generación, se han descrito ligeros descensos en la tensión arterial<sup>(5)</sup>.

Debido a su efecto antimineralocorticoide la DRSP teóricamente contrarresta la retención hidrosalina inducida por el estrógeno y por tanto evitaría la ganancia de peso, efecto colateral que es causa frecuente de abandono del método. Un estudio aleatorizado de 900 mujeres observa una eficacia contraceptiva similar y una ganancia

de peso media significativamente menor con etinilestradiol (EE) y DRSP respecto a EE y desogestrel (0.19 vs 0.46 kg)<sup>(6)</sup>.

Aunque esta píldora es efectiva en el tratamiento del acné e hirsutismo, la DRSP es un antiandrógeno débil y la dosis de 3 mg de la presentación no tiene acción antiandrogénica significativamente superior a otros ACOC<sup>(7)</sup>.

El ACOC con DRSP ha sido aprobado como tratamiento del síndrome premenstrual en mujeres que desean contracepción hormonal oral. Una reciente revisión de la Cochrane concluye que en el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual, el ACOC con DRSP es más efectivo que el placebo<sup>(8)</sup>.

La DRSP es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio por lo que debe utilizarse con cautela en mujeres con patología que predisponga a hiperkalemia. En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de DRSP e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), no ha mostrado un efecto significativo sobre los niveles de potasio sérico. Sin embargo, el uso concomitante con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio no ha sido estudiado por lo que en estos casos en ficha técnica se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento<sup>(9)</sup>.

Las fórmulas con 20 mcg de EE, comparado con las píldoras con mayor dosis, tienen más riesgo de escape ovulatorio si el intervalo libre de hormona se prolonga más de 7 días, por lo que han aparecido nuevos regímenes en los que este intervalo se reduce a cuatro días. Con el objetivo de mejorar la eficacia, recientemente se ha comercializado una presentación monofásica de 24 píldoras con 20 mcg EE y 3 mg DRSP (Yaz) y 4 píldoras libres de hormona. Este nuevo compuesto presenta un patrón de sangrado, control del ciclo y efectividad similares a compuesto de 20 mg EE y 150 desogestrel en régimen 21/7<sup>(10)</sup>.

En cuanto a seguridad, se han publicado los resultados de un estudio de Farmacovigilancia Europeo en el que se siguió durante tres años una cohorte de casi 59.000 mujeres usuarias de diferentes ACOC, no se observó mayor riesgo de trombosis venosa o arterial entre las usuarias de un anticonceptivo con DRSP respecto a anticonceptivos con levonorgestrel (LVN) u otro progestágeno<sup>(11)</sup>.

### • ACOC con valerato de estradiol y dienogest

Hasta ahora todas los ACOC comercializados tenían como estrógeno el EE, y lo que las diferenciaba unas de otras era el progestágeno. Recientemente ha aparecido en el mercado un nuevo anticonceptivo oral, compuesto por valerato de estradiol (VE2) y dienogest (DNG) en una dosificación multifásica. El VE2 se transforma en 17 beta estradiol (E2) tras la administración oral por lo que es el primer anticonceptivo que aporta E2 idéntico al producido en el ovario de forma endógena.

La dosificación multifásica dinámica contiene dosis decrecientes de VE2 administrado sólo o en combinación con dosis crecientes de DNG. Cada ciclo de 28 días de tratamiento comprende: 3 mg de VE2 los días 1 - 2,2 mg VE2 /2 mg DNG los días 3-7, 2 mg VE2 /3 mg DNG los días 8-24, 1 mg VE2 los días 25-26 y placebo los días 27-28.

El interés por un ACOC con estrógeno natural no es nuevo, desde principios de los años 70 se han realizado estudios, el objetivo no era mejorar la eficacia sino aumentar la tolerabilidad y seguridad de los ACOC.

El efecto sobre la función hepática del E2 es menor que el que tiene el EE, induciendo menores cambios en lípidos, lipoproteínas y en la hemostasia. El EE inhibe el sistema activador fibrinolítico de la pared vascular, lo que constituye una de las causas del mayor riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias de ACOC. Dosis biológicamente equivalentes de E2 no tienen este efecto. Estas características del E2 han llevado a que fuese propuesto como un componente más seguro para la anticoncepción hormonal oral (12). Los efectos de 2 mg de VE2 sobre la inhibición de la ovulación y la proliferación endometrial son comparables a los de 20 mcg de EE, mientras que el impacto sobre la síntesis de proteínas hepáticas es menor<sup>(13)</sup>.

El DNG es un progestágeno con fuerte acción endometrial, alta biodisponibilidad oral y actividad antiandrogénica. La experiencia clínica con este progestágeno comprende su utilización en combinación con 2 mg VE2 en tratamiento hormonal sustitutivo, con fórmulas comercializadas en nuestro país desde 2001 (Climodien, Mevaren) y su uso junto de EE en ACOC. Desde hace pocos meses se encuentra disponible en un preparado con 30 mcg de EE y 2 mg de DNG (Donabel). También ha sido aprobado y esta pendiente de comercialización una presentación de DNG para el tratamiento de la endometriosis (Visanette), debido a su potente efecto anti-proliferativo sobre el endometrio, se ha constatado que 2 mg diarios de DNG es tan eficaz como los análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas para el alivio de los síntomas de la endometriosis.

Los primeros ensayos clínicos mostraron que mientras la inhibición de la ovulación y la eficacia se lograban al sustituir el EE por E2 el control del ciclo con fórmulas monofásicas y bifásicas era inadecuado presentando amenorrea, sangrado prolongado o interciclo, prácticamente el 100% de las mujeres<sup>(14)</sup> Para mejorar el control del ciclo se ha desarrollado la formulación multifásica con VE2 en dosis decrecientes y DNG en dosis ascendentes que proporciona una dominancia estrogénica en la primera parte del ciclo y una dominancia del progestágeno en la segunda parte del ciclo optimizando de este modo el control del sangrado.

En un reciente ensayo aleatorizado que, compara el patrón de sangrado con VE2/DNG en dosificación multifásica dinámica y EE/LVN monofásico, concluye que el control del ciclo es comparable con ambos ACOC. El compuesto VE2/DNG se asoció a sangrado de privación menos intenso y duradero<sup>(15)</sup>.

En lo referente a seguridad estudios comparativos del impacto de VE2/DNG y EE/LVN sobre parámetros lipídicos y hemostáticos, muestran que ambos compuestos inducen pequeños cambios similares<sup>(16)</sup>. En la ficha técnica del medicamento se especifica que, al no existir aún ningún estudio epidemiológico sobre los efectos de los ACOC que contienen VE2, las contraindicaciones, advertencias y precauciones se derivan de los datos clínicos y epidemiológicos de los ACOC que contiene EE y son aplicables a esta nueva píldora anticonceptiva, se desconoce el impacto de Qlaira sobre el riesgo de trombosis venosa o arterial<sup>(9)</sup>.

### • Método de inicio inmediato (quick start)

La recomendación habitual para el comienzo de anticoncepción hormonal es esperar al primer día de la regla, esta forma de inicio pretende evitar la exposición hormonal de un embarazo incipiente y mantener la regularidad del ciclo. Diferentes estudios han mostrado que la exposición inadvertida a ACOC de un embarazo precoz no es teratogena ni dañina para el embrión.

El método de inicio inmediato fue descrito por Westoff et al en 2002 con el objetivo de mejorar el cumplimiento y prevenir embarazos con deseos durante el periodo de espera para empezar la anticoncepción hormonal. Se basa en que la toma de un ACOC puede iniciarse cualquier día del ciclo, siempre que se haya excluido de forma razonable el embarazo. Consiste en tomar la primera píldora el mismo día de la prescripción, debe utilizarse un método contraceptivo de barrera durante los siete primeros días de tratamiento. Según el estudio observacional prospectivo de la descripción del método, las mujeres que inician la toma el mismo día de la prescripción tienen casi tres veces más probabilidad de continuar el tratamiento (odds ratio 2.8 IC 95% 1.1-7.3), y el inicio inmediato fue preferido por el 97% de las mujeres del estudio<sup>(17)</sup>. Posteriormente el método de inicio inmediato se ha extendido a otras formas de contracepción hormonal como el anillo vaginal. Una reciente revisión sistemática de la Cochrane que evalúa la efectividad, continuidad y aceptabilidad del método de inicio rápido, no halló diferencias en cuanto a patrón de sangrado, efectos secundarios y tasa de abandono del tratamiento entre el grupo de inicio convencional y el de inicio rápido. Los autores concluyen que, las pruebas de que el inicio rápido reduzca los embarazos no deseados o mejore la continuidad, son aún limitadas<sup>(18)</sup>.

### • ACOC en ciclo prolongado o continuo

El régimen de tratamiento convencional (21 días píldora activa seguido de 7 días libres de hormona) reproduce alguno de los problemas que ocurren con la menstruación espontánea como cefaleas, calambres, tensión mamaria o hinchazón durante el intervalo libre de hormona. Aproximadamente en 30-40% de las mujeres experimentan estos síntomas, durante el periodo libre de hormona en la pauta cíclica de 28 días. Disminuyendo el número de sangrados por privación al aumentar el periodo continuo



de toma hormonal, se pueden reducir los síntomas asociados al intervalo libre de hormona.

Los regímenes de ACOC en ciclo prolongado o continuo, aunque fuera de indicación, han sido utilizados para el tratamiento de trastornos como la endometriosis, la dismenorrea o el síndrome premenstrual. En Estados Unidos está disponible un preparado para ciclo prolongado programado, que consiste en la toma de píldora activa (30 mcg de EE y 150 mcg de LVN) durante 84 días seguido de 7 días de placebo (Seasonale) y un preparado para ciclo continuado sin fase de placebo que contiene 20 mcg de EE y 90 mcg de LVN (Lybrel).

El régimen prolongado exige que, el tratamiento activo no sea menor de 21 días y el intervalo libre de hormona no exceda los 7 días. Es posible el ciclo prolongado/continuo pueda mejorar la eficacia anticonceptiva. Con el tradicional intervalo de 7 días, la omisión de píldoras al principio o final de un ciclo puede permitir que se produzca un escape ovulatorio<sup>(19)</sup>.

En una revisión de la Cochrane de los ensayos controlados, que comparan el régimen convencional con el prolongado/continuo, no se observaron diferencias entre ambas pautas en cuanto a satisfacción, cumplimiento, tasa de embarazo o seguridad<sup>(20)</sup>.

La información en ficha técnica tanto de Seasonale como de Lybrel, contiene las mismas contraindicaciones, advertencias y precauciones que la de los productos con un régimen de 28 días<sup>(19)</sup>. El sangrado disfuncional durante los primeros meses, es más frecuente que con la pauta convencional disminuyendo a partir de los 6 meses de tratamiento.

Actualmente existe un interés creciente entre las usuarias por los regímenes de ciclo “definido por la propia mujer”, manifestando su preferencia por tener menos reglas al año o no tener la regla en una ocasión puntual.

### • Parche anticonceptivo transdérmico

El parche anticonceptivo transdérmico contiene 6 mg de norelgestromina (metabolito activo del norgestimato, progestágeno de 3ª generación) y 600 mcg de EE, que liberan diariamente a la circulación 150 y 20 mcg respectivamente. Es un parche adhesivo que se aplica una vez a la semana durante tres semanas, seguido de una semana sin parche, no es necesario colocarlo siempre a la misma hora, su uso es bastante flexible a este respecto.

Las concentraciones plasmáticas hormonales son más estables en la vía transdérmica evitándose las fluctuaciones de la vía oral. Un estudio de 2005, que compara la farmacocinética del EE liberado en diferentes vías de administración, mostró que la concentración sérica media de EE, es 1.6 veces superior en las usuarias de parche anticonceptivo respecto a las mujeres que toman un ACOC con 30 mcg de EE y 150 de LVN, y 3.4 veces mayor respecto al anillo vaginal. El trabajo concluye que aunque el parche esta diseñado para liberar una dosis baja de EE, la exposición sérica que se produce es mayor que con un ACOC de 30 mcg de EE<sup>(21)</sup>. La eficacia del parche an-

ticconceptivo es alta y similar a la de ACOC aunque las mujeres de más de 90 kg presentan mayor tasa de fallo.

La falta de cumplimiento terapéutico es uno de los factores que más contribuye a la tasa de fracaso de los ACOC. La pauta de una vez a la semana del método transdérmico es más sencilla y menos propensa a retrasos y olvidos que la diaria. El cumplimiento terapéutico es mejor en las usuarias de parche que en las de ACOC, con una tasa de cumplimiento correcto en el 89 % de los ciclos con el método transdérmico frente un 79 % con ACOC<sup>(22,23)</sup>. En cuanto a efectos secundarios con el parche puede producirse reacción cutánea local, y son más frecuentes efectos relacionados con los estrógenos, como mastalgia, dismenorrea, náuseas y vómitos, que con ACOC, lo que se traduce en una tasa mayor de interrupción anticipada y de abandono debido a efectos adversos<sup>(23)</sup>.

Aunque los datos aun no son concluyentes, existe la posibilidad de un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en usuarias de parche respecto a ACOC. En 2007 se han conocido los resultados de estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos, en estos trabajos se sugiere que el riesgo de TEV en usuarias de parche puede ser doble que en mujeres que toman un ACOC con 30- 35 mcg de EE y norgestimato o levonorgestrel. El riesgo de infarto agudo de miocardio y de accidente cerebro vascular, no fue mayor entre las usuarias de parche comparado con las de ACOC, pero los eventos en ambos grupos fueron demasiado infrecuentes para estimar un riesgo con precisión<sup>(24)</sup>. En base a estos hallazgos, tanto la FDA como las Agencias Europea y la Española de medicamentos, en 2008 han introducido modificaciones en la ficha técnica del producto advirtiendo un riesgo mayor de TEV respecto a usuarias de ACOC.

Aparte de un mejor cumplimiento, otra ventaja teórica del parche sería que, al evitar el primer paso hepático se pueden reducir las interacciones con otros fármacos. En un ensayo de interacciones farmacocinéticas la administración de tetraciclinas no afectó a los niveles de EE-norelgestromina. No se dispone de datos respecto a otros fármacos, por lo que en la ficha técnica del producto se advierte que, la eficacia del parche puede verse afectada por la toma de inductores de las enzimas microsomales y de antibióticos (excepto las tetraciclinas)<sup>(9)</sup>.

### Anillo vaginal

Es un anillo flexible del material plástico de acetato de viniltileno, con dimensiones de 54 mm de diámetro externo y 4 mm de sección transversal, el único dispositivo vaginal contraceptivo en el mercado es Nuvaring comercializado desde el 2002.

En el núcleo de acetato están dispersos EE y etonogestrel. Una vez en la vagina libera diariamente y de forma continuada 15 microgramos de EE y 120 microgramos de etonogestrel, de aquí pasa a la circulación sistémica.

En una reciente revisión de 12 ensayos controlados aleatorizados en la que se compara el anillo vaginal con

ACOC, se concluye que la exposición sistémica a EE con el anillo fue la mitad que con los 30 mcg que contienen los ACOC y con menos variaciones en los niveles séricos del mismo. Del mismo modo se observó que ambos métodos presentan la misma supresión ovárica y similar eficacia contraceptiva <sup>(25)</sup>.

Tiene una eficacia alta, con una tasa de fallo que oscila según los estudios del 0.6-1.18 por 100 mujeres año <sup>(26)</sup>. Se debe introducir en la vagina del primer a quinto día del ciclo natural donde permanece durante 3 semanas, la cuarta semana se retira y se reintroducirá un nuevo dispositivo el mismo día de la semana siguiente. Puede seguir siendo eficaz durante 4 semanas, si el anillo permanece más de 4 semanas, se recomienda método anticonceptivo adicional durante 7 días. El anillo no puede estar fuera de la vagina más de tres horas, si se excede este periodo debe utilizarse anticoncepción de barrera durante 1 semana.

El sangrado irregular es inusual, sólo en el 5.5% de los ciclos. La conformidad en el uso es del 86% con una tasa de disrupción del 15%. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen cefalea (6.6%), leucorrea (5.3%), vaginitis (5%) e incomodidad vaginal en 2.4% <sup>(26,27)</sup>.

## Anticoncepción con progestágeno sólo

El principal objetivo de los contraceptivos con progestágeno sólo es evitar los efectos secundarios metabólicos y clínicos de los estrógenos. Son una opción en mujeres con alguna contraindicación para la toma de estrógenos, que presentan efectos secundarios debido, al componente estrogénico de los ACOC, lactantes o que optan por la comodidad de un método de liberación a largo plazo. Debido a que no se produce deprivación hormonal el patrón de sangrado puede ser irregular sin ciclo identificable o amenorrea, constituyendo uno de los motivos más frecuente de rechazo o abandono del método hormonal con progestágeno sólo.

Se han desarrollado diferentes formas de anticonceptivos con progestágeno sólo: oral, implantes subdérmicos, DIU e inyectable. En nuestro país se comercializa una píldora con progestágeno sólo, implantes subcutáneos, un DIU liberador de hormona y un progestágeno depot intramuscular (IM). Desde 2004, se dispone en USA de un preparado depot subcutáneo con 104 mg de medroxi-progesterona para uso anticonceptivo, que se administra cada 12-14 semanas y presenta eficacia similar a Depo Provera IM, en España esta fórmula no está disponible.

## Píldora anticonceptiva con progestágeno sólo (minipíldora)

La única píldora contraceptiva comercializada en nuestro país (Cerazet) contiene e 75 mcg de desogestrel un

gestageno de 3ª generación con escasa acción androgénica.

Se presenta en envase con 28 comprimidos que se toman diariamente de forma continuada, sin periodo de descanso, la pauta debe ser estricta en la hora de la toma, un intervalo mayor de 36 h entre tomas implica disminución en la eficacia y obliga a utilizar un método contraceptivo de barrera durante 7 días. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación, produce también espesamiento del moco cervical y adelgazamiento endometrial. Su eficacia contraceptiva es comparable a la de ACOC.

El efecto de la minipíldora es mínimo sobre los factores de la coagulación, la tensión arterial, los niveles de lípidos y el metabolismo de hidratos de carbono.

El impacto de la contracepción con progestágeno sólo sobre el riesgo de TEV es controvertido: amplios estudios epidemiológicos no han identificado un mayor riesgo de enfermedad arterial cerebral, infarto de miocardio o de TEV con píldora de progestágeno sólo <sup>(28, 29)</sup>. En una reciente revisión se observa un ligero incremento de riesgo de TEV en usuarias de minipíldora (odds ratio 1.45 IC = 0.92-2.26) y se concluye que, los conocimientos sobre el riesgo de TEV y contracepción con progestágeno sólo son limitados <sup>(30)</sup>. Se considera como una opción razonable en mujeres con antecedente o alto riesgo de enfermedad cardiovascular, TEV o hipertensión arterial <sup>(31)</sup> no obstante en la ficha técnica se especifica la contraindicación o cese del tratamiento en caso de trombosis activa, y que debe ser suspendido ante inmovilización de larga duración <sup>(9)</sup>.

En la lactancia la píldora de progestágeno no afecta a la calidad de la leche y la pequeña cantidad de hormona que pasa a la leche no tiene efectos adversos sobre el lactante.

El principal inconveniente, como en otras formas de anticoncepción con progestágenos sólo, es la aparición de sangrado irregular que puede ser abundante o amenorrea. Los episodios de sangrado son más frecuentes al inicio del tratamiento con una tendencia a disminuir en el tiempo, la cantidad total de sangrado es menor que el de mujeres que no toman anticoncepción hormonal. Es necesario informar de forma clara a las usuarias sobre estas irregularidades menstruales para disminuir el abandono del método.

## Implantes subdérmicos de progestágenos

### Implanon

Tiene una duración de 3 años. Está formado por una sola varilla que contiene 68 mg de etonogestrel, gestágeno de 3ª generación. Inicialmente elimina de 60 a 70 mcg/día, decreciendo de 45 a 35 mcg/día al final del primer año, de 30 a 40 mcg/día al final del segundo año y de 25 a 35 mcg/día al final del tercer año. Presenta una eficacia alta, registrándose un índice de Pearl de 0.38 por 100 mujeres y año.

Se debe colocar por personal especializado, introduciéndolo en la cara interna del brazo, como complicaciones posibles en cuanto a la inserción se han descrito hematoma, dolor, irritación local y posible riesgo de infección.

Confiere protección tras las primeras 24 h postinserción y una vez desinsertado se restablece la fertilidad, habiéndose comprobado ovulación dentro de las 3 primeras semanas en más del 90% de las pacientes

Los trastornos del ciclo menstrual son frecuentes, presentándose hasta en una 50 % hemorragias irregulares o prolongadas y sólo en el 20% de las pacientes amenorrea. El sangrado irregular es la primera causa por la que las usuarias suspenden su uso llegando hasta un 36%<sup>(32)</sup>. Una estrategia para disminuir este problema podría ser administrar inicialmente minipíldora durante 3-6 meses para que la mujer pueda valorar el cambio en el patrón de sangrado y decidir su aceptabilidad.

### Jadelle®

Esta formado por dos varillas de 25mm de diámetro y 43 mm de longitud. Tiene una duración de 5 años y está financiado el sistema nacional de salud. Cada varilla contiene 75 mg de LVN, se liberan 80 microgramos/día decreciendo la dosis gradualmente a 50 mcg/día a los 9 meses y después a 23- 30 mcg/día.

Tiene una eficacia alta con una tasa de embarazos de 0.3 a los 3 años y de 1.1 a los 5 años<sup>(33)</sup>. Se ha visto que la eficacia puede disminuir con el aumento de peso por lo que a las mujeres de más de 60 kg se recomienda cambiarlo a los 4 años. El efecto secundario más frecuente son los sangrados irregulares.

### DIU de levonorgestrel

Consiste en un marco de polietileno en forma de T con un cuello que contiene 52 mg de LVN liberando directamente a la cavidad uterina 20 microgramos al día durante un periodo de 5 años.

El mecanismo de acción principal se basa en una significativa reducción de la proliferación endometrial, además de un espesamiento del moco cervical y una inhibición de la motilidad de los espermatozoides. La mayoría de las usuarias presentan ciclos ovulatorios normales ya que los niveles séricos de hormona son demasiados bajos para la supresión de la función ovárica.

Por la acción local del progestágeno disminuye la dismenorrea y la hipermenorrea. Puede llegar a reducir el sangrado en un 90%. De un 20% a 50% de las usuarias presentan amenorrea dentro de los dos primeros años tras la inserción<sup>(34)</sup>. Entre los beneficios no contraceptivos se incluyen mejoría de la dismenorrea y la menorragia idiopática. La probabilidad de embarazo en el primer año es de 0.1-0.2 %, tras siete años de uso continuo, la tasa de embarazo acumulada es de 1,1 %<sup>(35)</sup>.

En mujeres donde las hormonas sistémicas están contraindicadas este tipo de contracepción intrauterina es una opción válida.

Disminuye el riesgo global de embarazo ectópico en comparación con las mujeres que no usan anticoncepción. Si el embarazo se produce su localización debe ser determinada lo antes posible porque el riesgo de embarazo ectópico es mayor en portadora de un dispositivo intrauterino.

El retorno a la fertilidad es rápido, apareciendo ovulación a las 2 semanas de la extracción. En mujeres menores de 30 años, el 89% consiguió embarazo en el primer año tras la retirada del dispositivo<sup>(36)</sup>.

Las principales razones para su retirada anticipada son el sangrado excesivo e irregular que suele ocurrir en los 6 primeros meses, infecciones y dolor<sup>(37)</sup>.

### Anticoncepción de emergencia con Levonorgestrel\*

La anticoncepción de emergencia se define como el uso de medicación hormonal o un dispositivo intrauterino de cobre, poco después de haber mantenido una relación sexual sin protección, para evitar el embarazo.

La pauta de progestágeno sólo es más eficaz que la combinación de estrógeno y progestágeno (método Yuzpe), consiste en una única dosis de 1500 mcg de LVN tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de las primeras 12 horas tras haber mantenido relaciones sexuales sin protección y no más tarde de 72 h<sup>(9)</sup>. El porcentaje de embarazos se va incrementando un 50% cada 12 horas de retraso en el tratamiento. Podría utilizarse entre las 73 y 120 horas, informando de la pérdida de eficacia, aunque esta indicación no esta incluida en ficha técnica<sup>(38)</sup>.

La eficacia y tolerabilidad de una única dosis de 1500 microgramos de LVN son similares a dos dosis de 750 microgramos administradas con un intervalo de 12 horas<sup>(39)</sup> y presenta la ventaja de simplificar el tratamiento. Esta pauta de 1500 mcg en dosis única es la recomendada por la OMS y la que contienen los medicamentos disponibles en España.

La tasa de embarazo es del 1.1% (IC 95% 0.6-2), la eficacia es significativamente mayor en las primeras 24 h post relación respecto a las 49-72 horas, se estima que se previene el 85 % de los embarazos esperados. Los efectos secundario, nauseas y vómitos fundamentalmente, son menos frecuentes con LVN sólo por lo que no es necesario añadir un antiemético<sup>(40)</sup>. El ciclo menstrual puede verse alterado, pero la mayoría de las mujeres tendrán su siguiente periodo menstrual alrededor de los siete días de la fecha esperada, si se produce un retraso de más de 5 días debe descartarse embarazo.

Se desconoce con certeza el mecanismo de acción, se cree que combina el retraso o inhibición de la ovulación con un efecto local en el endometrio y prevención de la fecundación. No se sabe hasta que punto un efecto pos-

\*Hay dos marcas actualmente en España: Postinor y Norlevo.

terior a la fecundación contribuye a la eficacia, pero no se le considera el mecanismo principal<sup>(3)</sup>.

La OMS establece como única contraindicación para la anticoncepción de emergencia, el embarazo, principalmente porque el tratamiento no es efectivo, no hay indicios de teratogenicidad. Puede prescribirse con seguridad a mujeres con alteraciones que contraindican los ACOC como antecedente de TEV o trombofilia.

Se han publicado casos esporádicos de embarazo ectópico tras el uso de anticoncepción de emergencia. Cualquier mujer con antecedente de salpingitis o de embarazo ectópico debe conocer su mayor riesgo gestación extrauterina independientemente del uso o no de anticoncepción de emergencia. Actualmente no hay pruebas de que la anticoncepción de emergencia con LVN aumente el riesgo de embarazo ectópico en la población general, de hecho es protector al prevenir el embarazo<sup>(41)</sup>.

En la anticoncepción de urgencia, es necesario garantizar la disponibilidad del medicamento ya que la eficacia depende de intervalo entre la relación sin protección y la toma del medicamento. Este hecho, unido a que carece prácticamente de contraindicaciones, y a que los datos de seguridad recabados hasta la fecha no han identificado riesgos inesperados, hace que los medicamentos que contienen LVN sólo puedan dispensarse sin receta médica en nuestro país desde septiembre de 2009<sup>(42)</sup>. Existe preocupación sobre si la disponibilidad de la contracepción de emergencia puede fomentar el uso repetido de esta, prácticas de riesgo para enfermedades transmisibles, desfavorecer el uso de un método anticonceptivo convencional (el preservativo fundamentalmente), y por tanto aumentar el riesgo de embarazo y de enfermedades de transmisión sexual. Un metaanálisis de 2007 sobre ensayos que comparan la accesibilidad a la contracepción de emergencia concluye que la dispensación sin receta respecto al acceso con receta no reduce la tasa de embarazo, aumenta el uso de la anticoncepción de emergencia, acorta el tiempo entre la relación no protegida y el tratamiento y no produce efectos negativos como el aumento de enfermedades de transmisión sexual, disminución del uso de preservativo, o menor predisposición a adoptar un método anticonceptivo convencional. Los autores señalan que, aunque no se haya disminuido la tasa de embarazo en estudios poblacionales, no deben disminuir los esfuerzos para que las mujeres tengan acceso a la contracepción de emergencia, cuando la necesitan ya que la mujer individual o si ve reducida la posibilidad de embarazo con el tratamiento<sup>(43)</sup>.

## Efectos adversos mayores

### Enfermedad cardiovascular

Los mecanismos por los que los ACOC pueden inducir enfermedad cardiovascular (ECV), implican la acción de los estrógenos sobre el sistema hemostático, la de los gestágenos sobre el metabolismo de los lípidos y la acción

combinada de ambos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y la tensión arterial<sup>(44)</sup>.

El infarto agudo de miocardio (IAM) es raro en mujeres en edad reproductiva, el riesgo basal en mujeres sanas aumenta con la edad y se estima 0.2 y 2 casos /100.000 a los 30-34 y 40 -44 años respectivamente. El uso de ACOC eleva aproximadamente al doble el riesgo de IAM incluso después de ajustarlo según otros factores de riesgo como tabaquismo, HTA, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad. Este incremento en usuarias de ACOC es mayor si son fumadoras y este efecto es significativo en mujeres fumadoras mayores de 35 años<sup>(45, 46)</sup>. En la ficha técnica figura como advertencia el mayor riesgo de IAM en fumadoras, aconsejando que las mujeres que toman ACOC dejen de fumar y que se considere otro método anticonceptivo si son mayores de 35 años<sup>(9)</sup>. Los progestágenos de 3ª generación (desogestrel, gestodeno, norgestimato) presentan efectos más favorables sobre el perfil lipídico que los de 2ª generación por lo que habría que esperar un menor riesgo de IAM, esta hipótesis no ha sido confirmada por los datos clínico epidemiológicos<sup>(47)</sup>.

El accidente cerebro vascular (ACV) isquémico es muy raro en mujeres sanas en edad reproductiva, la incidencia aumenta con la edad. Estudios epidemiológicos muestran un riesgo 2.2 veces mayor en usuarias de ACOC de baja dosis respecto a no usuarias y este no relaciona con diferentes progestágenos<sup>(48)</sup>. La incidencia de ACV isquémico se incrementa en mujeres que presentan migraña con aurea, en las migrañas sin aurea no se ha constatado mayor frecuencia. El uso de ACOC aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de ACV isquémico en mujeres con migraña. No deben prescribirse ACOC a mujeres con aurea visual o déficit neurológico asociado a migraña ni a mujeres mayores de 35 años con migraña sin aurea o fumadoras ya que tanto la edad como el tabaquismo aumentan significativamente el riesgo de ACV isquémico. No hay contraindicación para el uso de ACOC en mujeres con migraña en ausencia de aurea y de otros factores de riesgo adicionales<sup>(49)</sup>.

El riesgo de AVC hemorrágico en mujeres menores de 35 años sin otros factores de riesgo como HTA o tabaquismo no se modifica con el uso de ACOC, en usuarias con HTA el riesgo se multiplica por 10<sup>(50)</sup>.

### Tromboembolismo venoso (TEV)

Los datos disponibles sobre TEV y uso de anticonceptivos proceden en su mayoría de estudios epidemiológicos realizados con ACOC, las advertencias de uso se consideran aplicables a los anticonceptivos combinados que usan otras vías de administración<sup>(9)</sup>.

Es una reacción adversa poco frecuente pero grave, mortal en 1-2 % de los casos. Los ACOC multiplican por 3 el riesgo de TEV, este riesgo varía con la dosis de EE, el tipo de progestágeno y la vía de administración y es mayor durante el primer año de toma. Sin embargo como se indica en la tabla I el riesgo absoluto sigue siendo bajo y menor que en el embarazo.



**Tabla I. Riesgo relativo e incidencia de TEV**

POBLACIÓN	RIESGO RELATIVO	INCIDENCIA DE TEV POR 100.000 MUJERES AÑO
Mujer sana 15-44 años que no toma ACOC	1	5-10 casos
Mujer toma ACOC con Levonorgestrel (2º generación)	2-4	20 casos
Mujer toma ACOC con gestodeno o desogestrel (3ª generación)	6	30-40 casos
Portadora Factor V Leiden	6-8	24-40 casos
Portadora Factor V Leiden y usuaria ACOC	30	120-150
Embarazo	12	48-60

ACOC: anticonceptivo oral combinado,  
TEV: tromboembolismo venoso

Adaptado de referencias 38 y 50

La edad y la obesidad incrementan los episodios de TEV, las usuarias de ACOC con obesidad presentan un riesgo dos veces superior respecto a no obesas por lo que la toma de ACOC debe evitarse en mujeres perimenopausicas obesas.

La incidencia de TEV es doble con progestágenos de 3ª generación (desogestrel, gestodeno) respecto a los de 2ª generación (LVN, noretisterona). El exceso de riesgo absoluto de los progestágenos de 3ª generación respecto a los de 2ª se estima en 16 casos / 100.000 mujeres año<sup>(51)</sup>. Otro progestágeno de 3ª generación, el norgestimato, no se ha asociado a mayor riesgo de TEV comparado con LVN<sup>(52)</sup>. El acetato de ciproterona, progestágeno de acción antiandrogénica, parece asociarse a un incremento de riesgo de 2-4 veces respecto a LVN<sup>(53)</sup>.

El mecanismo por el cual los progestágenos de 3ª generación favorecen la trombosis venosa es una resistencia adquirida a la Proteína C activada. Este punto sigue siendo controvertido, algunos investigadores argumentan que el aumento de riesgo puede estar sesgado ya que en los estudios las mujeres que recibieron progestágenos de 3ª generación eran mayores, más obesas y estaban en su 1º año de toma de ACOC todos ellos conocidos factores de riesgo para TEV.

Como ya se ha señalado en el apartado correspondiente, hay datos que indican que el parche contraceptivo puede aumentar el riesgo de TEV. Se admite que la contracepción con progestágeno, tanto vía oral como implantes subcutáneo o inyectable, no aumenta riesgo de TEV.

La toma de ACOC aumenta significativamente el riesgo de TEV en mujeres con trombofilia. El despistaje rutinario de trombofilias no es coste efectivo, por lo que la OMS no lo recomienda de forma sistemática antes de iniciar ACOC excepto para casos de riesgo familiar.

### Cáncer

Los ACOC se han relacionado con mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer y menor de otros. El estudio más amplio sobre la relación entre ACOC y cáncer es el realizado a partir de los datos del estudio sobre contracepción del Royal College of General Practitioners que incluye a 46.000 mujeres (23.0000 habían utilizado ACOC durante algún periodo y 23.0000 que nunca habían tomado ACOC) seguidas durante una media de 24 años. Los hallazgos más relevantes del trabajo fueron que las usuarias frente a no usuarias presentaban una reducción significativa del 12 % en el riesgo de cualquier cáncer (RR 0.88 IC 95% 0.83-0.94), disminución significativa del riesgo de cáncer colorrectal, cuerpo uterino y de ovario y un pequeño pero no significativo aumento de riesgo de cáncer de pulmón, cérvix, sistema nervioso central e hipófisis. No se hallaron diferencias entre los 2 grupos en cuanto al riesgo de cáncer de mama. En usuarias durante más de 8 años sí hubo un aumento significativo de riesgo de cáncer de cérvix (RR 2.73 IC 95% 1.61-4.61) y de SNC e hipófisis (RR 5.51 IC95% 1.38-22.5) y una reducción significativa del cáncer de ovario (RR 0.38 IC 0.16-0.88). El efecto protector de los ACOC sobre el cáncer de ovario se mantuvo al menos 15 años después de suspender el tratamiento<sup>(54)</sup>.

Existe controversia sobre el impacto de la ACOC sobre el cáncer de mama. Estudios epidemiológicos, como el descrito previamente del Royal College General Practitioners o The Nurses Health study<sup>(55)</sup>, no hallan relación entre los ACOC y el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida. Una revisión de 1996 sobre los resultados de 54 estudios epidemiológicos que incluye 53.297 mujeres con cáncer de mama y más de 100.000 controles concluye que mientras la mujer esta tomando ACOC y en los 10 años siguientes al cese de la toma se produce un ligero aumento de riesgo de ser diagnosticada de cáncer de mama (RR 1.24, IC 95 % = 1.15-1.33). Respecto a la contracepción con progestágeno sólo los resultados son similares. Este aumento en la detección de cáncer de mama en usuarias activas o recientes puede explicarse mediante el concepto clásico de promoción de tumores que se habrían desarrollado previamente<sup>(56)</sup>. Según los criterios médicos de elegibilidad de la OMS las mujeres con historia familiar de cáncer de mama no tienen restringido el uso de anticoncepción hormonal y se aclara que actualmente no hay pruebas de que los ACOC modifiquen el riesgo de desarrollar cáncer de mama de esta población<sup>(57)</sup>.

El uso de ACOC se ha asociado a mayor riesgo de desarrollar CIN y cáncer invasivo de cérvix. La infección por papilomavirus es el principal agente causal del cáncer de cérvix, los ACOC actuarían como cofactor en el

<b>Tabla III. Selección del método anticonceptivo en situaciones clínicas específicas</b>						
SITUACIÓN CLÍNICA	CHC	PPS	DAMP	ISP	DIU-LVN	DIU-CU
Edad: Menarquía 18 años	1	1	2	1	2	2
- 18 - 45 años	1	1	1	1	1	1
- >45 años	2	1	2	1	1	1
Postparto sin lactancia:						
- <21 días	3	1	1	1	<4 sem: 3	<4 sem: 3
- >21 días	1	1	1	1	>4 sem: 1	>4 sem: 1
Postparto lactancia materna						
- < 6 semanas	4	3	3	3	<4 sem: 3	<4 sem: 3
- 6 sem-6 meses	3	1	1	1	>4 sem: 1	>4 sem: 1
- > 6 meses	2	1	1	1		
Postaborto	1	1	1	1	2	2
Tabaquismo: -< 35 años	2	1	1	1	1	1
- >35 años <15 cigarrillos	3	1	1	1	1	1
- >35 años >15 cigarrillos	4	1	1	1	1	1
Obesidad, IMC>30	2	1	1	1	1	1
Diabetes: Sin complicaciones	2	2	2	2	2	1
Con complicaciones	3/4	2	3	2	2	1
Múltiples f. de riesgo cardiovascular (edad, fumar, diabetes, HTA)	3/4	2	3	2	2	1
HTA						
- TAS 140-159 o TAD 90-99	3	1	2	1	1	1
- TAS >160 o TAD >100	4	2	3	2	2	1
Antecedente ECV o TEVP	4	2	2	2	2	1
Trombofilia (F.V Leiden...)	4	2	2	2	2	1
Hiperlipemia	2/3	2	2	2	2	1
LES sin Ac antifosfolipidos	2	2	2	2	2	3
Migraña sin aurea <35 años	3	1	2	2	2	1
Migraña sin aurea >35 años	4	1	2	2	2	1
Migraña con aurea	4	2	3	2	2	1
Epilepsia	1	1	1	1	1	1
Ca mama	4	4	4	4	4	1
CIN	2	1	2	2	2	1

CHC: contraceptivos hormonales combinados (ACOC, parche transdérmico, anillo vaginal), PPS: píldora progestágeno sólo, DAMP: depot acetato medroxiprogesterona, ISP: implante subdérmico progestágeno, DIU-LVN: DIU liberador levonorgestrel, DIU-Cu: DIU de cobre. Adaptado de World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Referencia 57

**Tabla IV. Presentaciones comerciales de anticonceptivos hormonales**

ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENO				
Vía	Tipo/dosis progestágeno	Nombre comercial	Presentación	
<b>MONOFÁSICOS</b>				
<b>Preparados con 50 mcg Etinilestradiol</b>				
O R A L	Levonorgestrel 250 mcg	Neogynona Ovoplex	21 comp, 3x21 21 comp, 3x21	
	<b>Preparados con 35 mcg Etinilestradiol</b>			
	Norgestimato 250 mcg	Edelsin	21 comp, 3x21	
	Ciproterona 2 mg	Diane 35, Diane 35 diario*	21 comp, 28 comp	
		AcetatoCiproterona /EE*	21 comp	
		Diacare*	21 comp	
		Gyneplen*	28 comp	
	<b>Preparados con 30 mcg Etinilestradiol</b>			
	Levonorgestrel 150 mcg	Microgynon Ovoplex 30/150*	21 comp	
	Desogestrel 150 mcg	Microdiol	21 comp	
	Gestodeno 75 mcg	Gynovin	21 comp, 3x21	
		Minulet	21 comp, 3x21	
		Tevalet	21 comp, 3x21	
	Drospirenona 3 mg	Tasmin, Yasmin diario	21 comp, 3x21, 28 comp, 3x28	
	Clormadinona 2 mg	Belara	21 comp, 3x21	
	Balianca	Balianca	21 comp, 3x21	
		Donabel	21 comp, 3x21	
	<b>Preparados con 20 mcg Etinilestradiol</b>			
	L	Levonorgestrel 150 mcg	Loette, Loette diario	21 comp, 3x21, 28 comp, 3x28
Desogestrel 150 mcg		Suavuret	21 comp, 3x21	
		Bemasive	21 comp, 3x21	
Gestodeno 75 mcg		Harmonet	21 comp, 3x21	
		Meliane, Meliane diario	21 comp, 28 comp, 3x28	
		Gestinyl	21 comp, 3x21	
		Melteva	21 comp, 3x21	
Drospirenona 3 mg		Yasminelle, Yasminelle diario	21 comp, 3x21, 28 comp, 3x28	
<b>Preparados con 15 mcg Etinilestradiol</b>				
Gestodeno 60 mcg		Meloden 15	24 comp+4 comp placebo	
		Minesse	24 comp+4 comp placebo, 3x24	
<b>BIFÁSICO: EE 30/40 mcg</b>				
Desogestrel 25 mcg	Gracial		22 comp, 3x22	
				Desogestrel 125 mcg
<b>TRIFÁSICOS: EE 30/40 mcg</b>				
Levonorgestrel 50,75,125 mcg	Triagynin	21 comp		
	Triciclor	21 comp		
Gestodeno 50,70,100 mcg	Trigynovin	21 comp, 3x21		
	Triminulet	21 comp, 3x21		
<b>MULTIFÁSICO CON VALERATO DE ESTRADIOL 3,2,1 MG</b>				
Dienogest 2,3 mg	Qlaira	26 comp+2 comp placebo, 3x28		
<b>TRANSDÉRMICA</b>	EE 600 mcg Norelgestromina 6 mg	Evra	3 y 9 parches	
<b>VAGINAL</b>	EE 2.7 mg Etonorgestrel 11.7 mg	Nuvaring	1 y 3 anillos vaginales	
<b>PROGESTÁGENOS SÓLO</b>				
<b>ORAL</b>	Desogestrel 75 mcg	Cerazet*	28,3x28	
	Levonorgestrel 1500 mcg	Postinor	1 comp	
		Norlevo	1 comp	
<b>IM</b>	Medroxiprogesterona 150 mcg	Depo-Progevera*	1 vial	
<b>SUBDÉRMICA</b>	Etonogestrel 68 mg	Implanon**	1 implante	
	Levonorgestrel 75 mg	Jadelle*	2 implantes	
<b>INTRAÚTERO</b>	Levonorgestrel 52 mg 20 mcg/día	Mirena**	1 dispositivo intrauterino	

Todos los anticonceptivos hormonales precisan de receta médica, excepto los preparados para anticoncepción de emergencia.

\* Financiado por el SNS, \*\*Se implanta en algunos hospitales. Sociedad Española de Contracepción: Anticonceptivos a la venta en España. Disponible en [www.sec.es](http://www.sec.es)

desarrollo del tumor<sup>(48)</sup>. Los mejores datos disponible derivan del estudio del Grupo Colaborativo sobre cáncer de cérvix que revisa 24 estudios epidemiológicos, en él se observa un riesgo relativo de cáncer invasivo y carcinoma in situ, doble en usuarias de ACOC durante 5 o más años (RR 1.90 IC 95 % 1.69-2.13). El riesgo se reduce al cesar el tratamiento y se iguala con las usuarias después de 10 años<sup>(58)</sup>. Algunos estudios indican que en las usuarias de ACOC no infectadas por HPV no aumentaría el riesgo de cáncer de cérvix.

Es conocido que la toma de ACOC reduce la incidencia de cáncer de ovario. El análisis de los datos de 45 estudios epidemiológicos sobre cáncer de ovario publicado en 2008 concluye que las mujeres que en algún momento de su vida han utilizado anticoncepción hormonal presentan una reducción significativa del riesgo de padecer cáncer de ovario respecto a las mujeres que nunca la han utilizado (RR 0.73 IC 95 % 0.70 -0.76). Cuanto mayor es el tiempo de utilización mas disminuye el riesgo, se estima que por cada 5 años de anticoncepción hormonal la incidencia de cáncer de ovario se reduce un 20%. La disminución del riesgo se constata a partir de un año de uso y se mantiene hasta 30 años después del cese de la toma<sup>(59)</sup>. Los ACOC también tienen un efecto protector en mujeres con riesgo hereditario de cáncer de ovario. Entre las mujeres portadores de mutación en BRCA1 o BRCA2 que han utilizado ACOC durante 6 o más años el riesgo se reduce un 50-60 % <sup>(60)</sup>.

## Elección del método anticonceptivo

En la elección del método anticonceptivo tan importantes son los criterios médicos como las preferencias de los usuarios. Los factores a tener en cuenta respecto a la mujer son la edad, actividad sexual, su plan reproductivo, sus antecedentes patológicos y la actitud que, tras ser informada, tiene hacia el método (cumplimiento, aceptación de cambios patrón de sangrado...). Los mayores determinantes de la aceptación son la eficacia, el control del ciclo y los efectos secundarios<sup>(2)</sup>. Respecto al método anticonceptivo hay que tener en cuenta su eficacia, contraindicaciones, efectos secundarios, coste y posibles beneficios.

La OMS clasifica diferentes situaciones médicas en 4 categorías según la elegibilidad del método anticonceptivo (tabla II). En la tabla III se resume la selección de método atendiendo a los criterios médicos de elegibilidad de la OMS revisados en 2009<sup>(57)</sup>.

En cuanto al coste son más eficientes los métodos reversibles de larga duración como el DIU y los implantes que los métodos de anticoncepción hormonal combinada<sup>(61)</sup>. Un estudio realizado en EEUU sobre el coste efectividad de los contraceptivos concluye que los métodos más eficientes son el DIU y la vasectomía<sup>(62)</sup>.

En la tabla IV quedan reflejadas las presentaciones comerciales de anticonceptivos hormonales disponibles.

En la elección del ACOC en mujeres que comienzan por primera vez a utilizar anticoncepción hormonal se debe

**Tabla II. Categorías de la OMS según elegibilidad del método anticonceptivo**

CATEGORÍA	SELECCIÓN MÉTODO ANTICONCEPTIVO
1	Ninguna restricción en el uso de AHC
2	Las ventajas superan los riesgos, su uso es recomendable
3	Los riesgos, generalmente superan los beneficios. Método no recomendable
4	El riesgo del método es inaceptable. No debe usarse

AHC: anticoncepción hormonal combinada

Adaptado de World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Referencia 57

tener en cuenta el incremento de riesgo de los progestágenos de 3ª generación frente a los de 2ª y que este es mayor durante 1er año, la Agencia Española del Medicamento ha recomendado que en nuevas usuarias se establezca como 1er elección un preparado que contenga baja dosis de estrógeno y un progestágeno de 2ª generación. Los ACOC de 20 mcg o menos de EE no parecen tener muchas ventajas sobre el resto, pueden controlar peor el ciclo<sup>(2)</sup> y tienen con mayor frecuencia escape ovulatorio si se amplía más de 7 días el intervalo libre de hormona. No hay ventajas en preparados multifásicos respecto a monofásicos<sup>(63)</sup>.

Los ACO con progestágeno sólo son peor tolerados por los frecuentes sangrados irregulares, son recomendables en mujeres lactantes y en las que tiene alguna contraindicación para tomar estrógenos.

En mujeres con dificultad en el cumplimiento se puede optar por el parche o el anillo vaginal. Si lo que se desea es una contracepción a largo plazo el DIU de LVN o el implantes subcutáneo pueden recomendarse.

## Bibliografía

- VI encuesta Bayer Schering Pharma de Anticoncepción en España 2009. Disponible en: <http://www.equipodaphne.es/scripts/pages/es/encuestas/index.php?list=2009>
- López de Castro F, Lombardía Prieto J. Novedades en anticoncepción hormonal. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2005; 29 (3):57-68.
- Speroff L, Fritz MA. *Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad*. 7ª ed en inglés 2º ed en español. Madrid: Wolters Kluwer Health España SA, 2006; 371-373.
- Keam SJ, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/drospirenone: a review of its use as an oral contraceptive. *Treat Endocrinol*. 2003;2(1):49-70
- Oelkers W. Drospirenone a new progesten with antimineralecorticoid activity, resembling natural progesterone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (3):17-24.



6. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinge C. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 :124-134.
7. Van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C et al. Alk contraceptives. The effect of 2 combined oral containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69:2-15
8. López LM, Kaptein AA, Hekmerhorst FM. Oral contraceptive containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; Apr 15; (2):CD006586.
9. Fichas técnicas de los medicamentos: Yasmin, Qlaira, Evra, Cerazet, Postinor, Norlevo..... Disponibles en <http://www.aemps.es/Accedido junio 2010>
10. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008;78:16-25
11. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75(5):344-354.
12. Astedt B, Svanberg L, Jeppson S, Liedholm P et al. The natural oestrogenic hormone oestradiol as a new component of combined oral contraceptives. *Br Med J* 1977; 1(6056): 269
13. Endikrat J, Parke S, Trummer D, Schmidt W et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized openlabel studies. *Contraception* 2008; 78(3): 218-225
14. Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010; 81:8-15.
15. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, Mellinger U et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80:436-444.
16. Monografía producto Qlaira Bayer Health Care, Bayer Schering Pharma ;pp: 19-21
17. Westhoff C, Kerns J, Morroni C, Cushman LF et al. Quick start: a novel oral contraceptive initiation method. *Contraception* 2002; 66 (3):141-145.
18. Lopez LM, Newman SJ, Grimes DA, Nanda K et al. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16(2): CD006260.
19. Sánchez Borrego R. Ciclo prolongado/continuado. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2010 ; 53(5):189-193.
20. Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 20(3): CDOO4695.
21. Van den Heuvel MW, Van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005 ;71:168-174.
22. Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH, Shangold GA et al. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril* 2002; 77:S27-31.
23. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schultz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 ;23(1): CD003552.
24. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 339-346.
25. Roumen FJ. The contraceptive vaginal ring compared with the combined oral contraceptive pill: a comprehensive review of randomized controlled trials. *Contraception* 2007; 75:420-429.
26. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl estradiol. *Hum reprod* 2001; 16: 469-475.
27. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002; 100:585-593.
28. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998; 57(5):315-324.
29. Heinemann LA, Assmann A, Dominh T, Garbe E. Oral progestin-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4 (2): 67-73.
30. Bergendal A, Odland V, Persson I, Kieler H. Limited knowledge on progestin-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(3): 261-266.
31. Haya Palazuelos J. Anticoncepción con sólo gestágenos y riesgo cardiovascular. En: Sánchez Borrego R, Lete Lasa I ed. Anticoncepción con sólo gestágenos revisión de los datos. Madrid: Ergon, 2004; 63-70. Implantas.
32. Funk S, Miller MM, Mishell DR, Poindexter A, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005; 71: 319-326.
33. Sivin I, Alvarez F, Mishell DR, Darney P, et al. Contraception with two levonorgestrel rod implants. A 5-years study in the United States and Dominican Republic. *Contraception* 1998; 58: 2752-2782.
34. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002; 65: 129-132.
35. Sivin I; Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCU 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR). *Fertil Steril* 1994;61 (1):70-77.
36. Sivin I, Stern J, Diaz S, Pavez M, et al. Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant capsules, Norplant II rods, or levonorgestrel-releasing or copper TCU 380 Ag intrauterine contraceptive devices. *Am J Gynecol* 1992; 166: 1208-1213.
37. Backman T, Hunhtala S, Blom T, Luoto R, et al. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17.360 users. *BJOG* 2000; 107: 335-339.
38. Novedades en anticonceptivos hormonales. Notas Farmacoterapéuticas áreas 1,2,3 y 7 de Atención Primaria. Servicio madrileño de Salud- Comunidad de Madrid. 2008 15 (9): 37-44. Disponible en: <http://www.madrid.org>.

39. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, G, et al. Low-dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1803-1810.
40. Grimes D, von Hertzen H, Piaggio G, Van Look PFA. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-432.
41. Committee on Adolescence. *Emergency Contraception Pediatrics* 2005; 116(4): 1026-1034.
42. Informe de evaluación Levonorgestrel (Postinor, Norlevo) en anticoncepción de urgencia. Disponible en <http://www.aemps.es/> accedido el 9/5/10.
43. Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A et al. Advanced Provision of Emergency Contraception for Pregnancy prevention A Meta-Analysis. *Obstet and Gynecol* 2007; 110(6): 1379-1388.
44. Consenso de un grupo de expertos: Anticoncepción Hormonal Combinada. Guía Clínica de la Sociedad Española de Contracepción. Barcelona: Doctoractive SL, 2008; 71.
45. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1787-1793.
46. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-1209.
47. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de caesterker L et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999; 318:1579-1583.
48. Practice Committee of the American Society for Reproduction Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril* 2008; 90: S103-13.
49. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization Collaborative study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999; 318:13-8.
50. Sánchez Borrego R, Martínez Pérez O. Guía práctica de anticoncepción oral basada en la evidencia. Madrid: Gráficas Enar, 2003. 226-231.
51. Jick H, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589.
52. Jick S, Kaye J, Russman S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception* 2006; 73:566-570.
53. Seaman HE, Vries CS, Farmer RD. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case-control study. *Hum Reprod* 2003 18: 522-526.
54. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliot AM, Angus V et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335 (7621):651-659.
55. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8:65-72.
56. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 22: 1713-1725.
57. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition 2009. Disponible en [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning)
58. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data from 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-1621.
59. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer: Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-314.
60. Narod A, Risch H, Moslehi R, Dorum A, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 424-428.
61. Long-acting reversible contraception guideline. Disponible en [www.nice.org.UK](http://www.nice.org.UK) accedido 9/6/2010.
62. Trussell J, Lalla AM, Doan QV, Reyes E, et al: Cost effectiveness of contraceptives in the United States. *Contraception* 2009;79: 5-14.
63. Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 19;3: CD003283.

# AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber<sup>1</sup>

**Loza E.** Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España.

## RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue el de revisar los aspectos más relevantes en cuanto a la eficacia y seguridad del uso de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE son un grupo de fármacos muy utilizados en la práctica clínica habitual, con una gran variedad de indicaciones. Existen múltiples variaciones en cuanto a los perfiles de riesgo de los pacientes y las diferencias que existen entre AINE obligan a individualizar su uso en función del tipo de patología de base, las características del paciente y la experiencia del médico. En general, los AINE deben utilizarse en ciclos cortos y a la dosis más bajas posibles, siempre dentro de su rango de eficacia, y vigilando de manera específica las complicaciones digestivas, cardiovasculares, renales, hepáticas y hematológicas.

**PALABRAS CLAVE:** Anti-inflamatorios no esteroideos. Eficacia. Acontecimientos adversos.

## ABSTRACT

The aim of this study was to review the most relevant issues related to the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). In clinical practice NSAID are widely used, and they have different Therapeutic indications. There is a great variability connected to the risk profiles of NSAID as well as the features of these drugs. Therefore the use of NSAID should be based on the disease, patients characteristics and physicians experience. In general, NSAID should be prescribed during short periods of time, using the lowest dose possible but within its effective range dose. Specifically digestive, cardiovascular, renal and hematological adverse events should be monitored as well.

**KEY WORDS:** Non-steroidal anti-inflammatory. Efficacy. Adverses reactions.

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 88-95*

## Introducción

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos con una estructura química heterogénea que comparan actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica a través de su capacidad para inhibir la producción de prostaglandinas proinflamatorias. El término AINE incluye a los considerados AINE tradicionales (como el ibuprofeno, naproxeno o diclofenco), a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), también denominados COXIB, y al ácido acetilsalicílico (Ácido Acetil Salicílico (AAS)).

Los AINE disponibles en el mercado inhiben la actividad tanto de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) como a la COX-2 y, por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que es la inhibición de la COX-2 la que en parte conlleva la acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los AINE, sin embargo, aquellos que simultáneamente inhiben a la COX-1 tienen la capacidad de causar hemorragias digestivas y úlceras, y entre ellos en especial el ácido acetil salicílico (AAS).

Señalar que los AINE se encuentran entre los fármacos que más se consumen en cualquier parte del mundo <sup>(1)</sup>. El Informe Fármaco-Terapéutico del Sistema Nacional de Salud de España de 2009, pone de manifiesto que los AINE en conjunto, ocupan un lugar destacado en las ventas de medicamentos, con más de 40 millones de envases vendidos, lo que representa más de 350 millones de euros sólo en el año 2009<sup>(2)</sup>.

Las indicaciones aprobadas en ficha técnica para los AINE son muy variadas<sup>(3)</sup>, desde el dolor de origen musculoesquelético o neurológico hasta la dismenorrea. Esto hace que la población diana a la que se puede prescribir estos fármacos sea amplia y muy heterogénea. Por otro lado, su perfil de seguridad es en general bien conocido, aunque algunos acontecimientos adversos relacionados con los AINE como el riesgo de hemorragia digestiva, más que otros.

El objetivo del presente documento es analizar aquellos aspectos relacionados con la eficacia y sobre todo con la seguridad del uso de AINE que puedan crear dudas o problemas en la práctica clínica habitual.

(1) Este trabajo está basado (en parte) en el documento consenso "Uso Apropiado de los Anti-Inflamatorios No Esteroideos en Reumatología: Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología". Las tablas son de elaboración propia

## Eficacia

### General

Los AINE en general pueden recomendarse para tratar el dolor y la inflamación (consultar fichas técnicas de los medicamentos). Además, en este sentido numerosos estudios avalan la eficacia de estos medicamentos en todos los rangos de edad para dichas patologías. Sin embargo, en base a la percepción en la práctica clínica y a lo publicado<sup>(4,5)</sup>, parece que la respuesta a los AINE varía de unos individuos a otros, lo que hace que la indicación y evaluación de la respuesta a estos medicamentos deba individualizarse. Y una cosa está clara, no es en absoluto recomendable usar dos o más AINE de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y en cambio aumenta la toxicidad<sup>(6)</sup>.

En relación de nuevo con la eficacia, ningún AINE ha demostrado ser superior a otro<sup>(7)</sup>. Esto también significa que la eficacia de los AINE tradicionales es semejante a la de los COXIB. Por ello, la elección de un medicamento u otro dependerá fundamentalmente de las características del paciente, del perfil del AINE y de la experiencia del médico con el uso de los mismos.

### Vía de administración

Por otro lado, en cuanto a las vías de administración de los AINE, hay evidencia de que son más eficaces cuando se administran por vía oral que cuando se utiliza la vía tópica<sup>(8)</sup>. Señalar también que su toxicidad cuando se emplean por vía rectal, intramuscular o intravenosa es similar a la que ocurre cuando se administran por vía oral, hecho importante en pacientes con riesgo de acontecimientos adversos de origen digestivo (consultar sección de seguridad).

### Características de la enfermedad subyacente

En procesos agudos es aconsejable utilizar los AINE durante el menor tiempo posible y a la dosis tolerada suficiente para ser eficaz. No es infrecuente encontrar pacientes en los que se ha presupuesto un fallo terapéutico a un AINE y luego encontrar respuesta una vez que se aumentó la dosis ya que ésta estaba por debajo de la recomendada. Teniendo en cuenta el riesgo de acontecimientos adversos asociados a estos fármacos, de forma individualizada se puede considerar la prescripción de un AINE a dosis bajas. Sin embargo, antes de considerar fallo terapéutico, hay que prescribir dicho medicamento a dosis plenas, si no hay contraindicación o intolerancia. Independientemente de todo lo anteriormente expuesto, hay que intentar buscar la dosis mínima eficaz y pautar el AINE durante el menor tiempo posible.

En los procesos crónicos, los AINE se deben utilizar a la dosis mínima necesaria para mantener respuesta clínica favorable, evaluando siempre los factores de riesgo de acontecimientos adversos y monitorizando su posible

aparición. Además, se debe reevaluar la indicación de uso de AINE de forma periódica en función de la respuesta clínica del paciente y los acontecimientos adversos.

Por otro lado, en los procesos de características mecánicas como la artrosis, se deben valorar otros tratamientos como el ejercicio, rehabilitación, y la prescripción de otros grupos farmacológicos como los analgésicos y los SYSADOA (fármacos de acción lenta) para minimizar el uso de AINE. Cabe señalar también que la punción articular con infiltración con corticoides o el ácido hialurónico son otras de las medidas que se recomiendan como sustituto de AINE en el tratamiento de enfermedades como la artrosis de rodilla o inflamación de tejidos blandos<sup>(9)</sup>, (figura 1).

## Seguridad

Como cualquier medicamento, los AINE no están exentos de acontecimientos adversos, siendo los de origen gastrointestinal, cardiovascular y renal los más frecuentes y/o potencialmente graves. A continuación los describimos y emitimos una serie de recomendaciones al respecto, (figura 1).

### Seguridad gastrointestinal

En lo que respecta al riesgo gastrointestinal, es importante tener en cuenta que muchos de los pacientes a los que en la práctica diaria vamos a prescribir un AINE probablemente tengan más de un factor de riesgo gastrointestinal. En este sentido, además de la edad y el uso concomitante de otros fármacos gastroerosivos, se asume que a mayor duración del tratamiento, el periodo de exposición aumenta y con lo que el riesgo de desarrollar un acontecimiento adverso gastrointestinal es mayor.

Es por ello conveniente estratificar el riesgo gastrointestinal previo a la indicación de un AINE. Para ello, en la tabla I mostramos los factores de riesgo más relevantes así como los distintos perfiles de riesgo (alto, medio, bajo). En relación al riesgo gastrointestinal (sin incluir riesgo en tracto intestinal bajo), son factores de riesgo a tener muy presente la edad avanzada, el antecedente de úlcus, el uso de anticoagulación, el uso concomitante de 2 o más AINE así como su dosis y duración del tratamiento.

Una vez estimado el perfil de riesgo gastrointestinal potencial del paciente, y tal y como se muestra en la tabla II y figura 1, en pacientes con alto riesgo, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE, y en caso de ser necesario, se recomienda utilizar un COXIB junto con un inhibidor de la bomba de protones (IBP). En pacientes con riesgo gastrointestinal medio se pueden usar los COXIB solos o los AINE tradicionales + IBP con igual seguridad. En estos casos, es importante individualizar el empleo de los IBP teniendo en cuenta la relación costo-efectividad de su uso. Y finalmente, en pacientes con riesgo gastrointestinal bajo, los IBP se pueden utilizar en el caso de que el paciente presente dispepsia asociada al AINE. Por los mismos motivos anteriormente expuestos



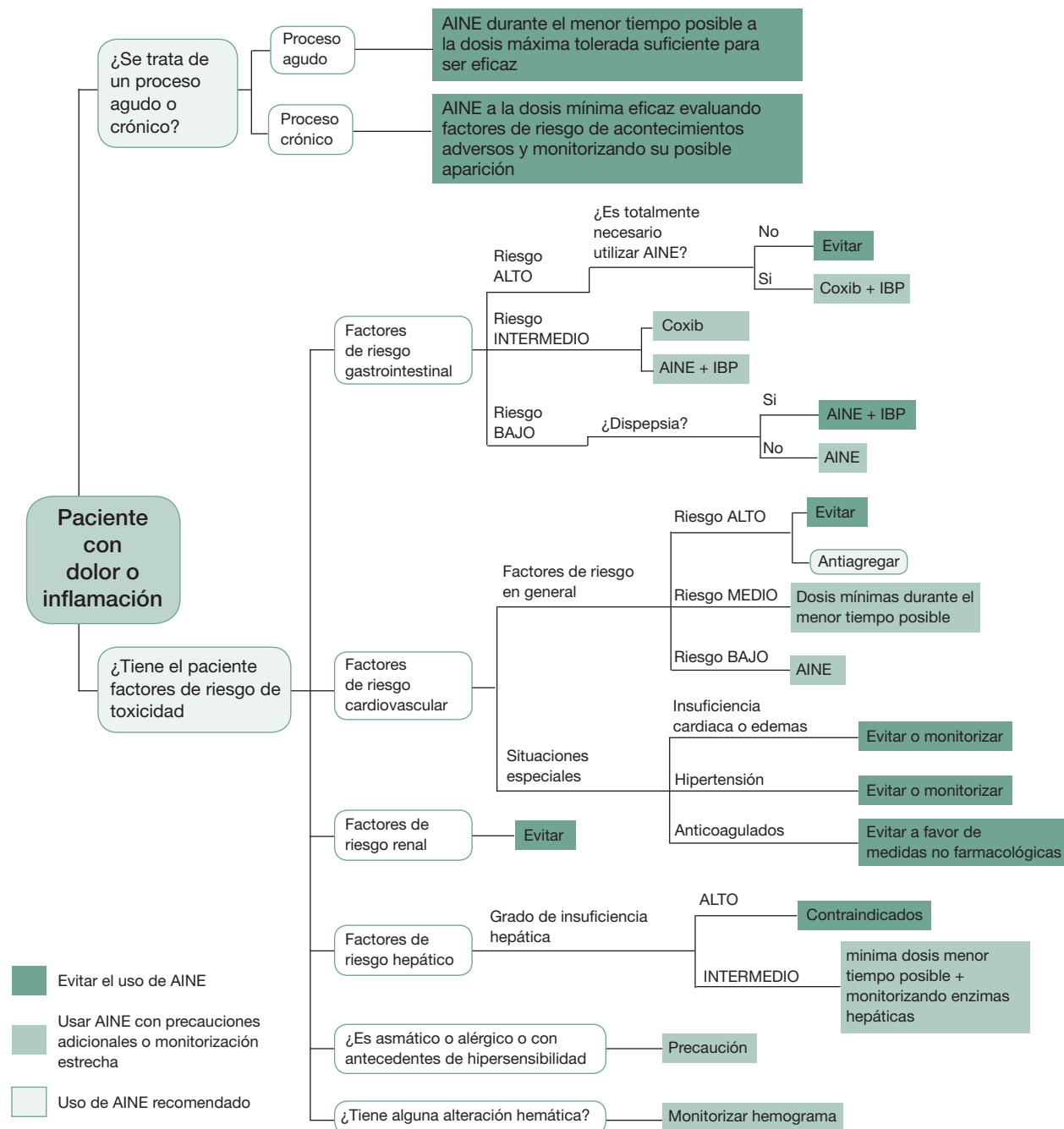
se debe individualizar el uso de IBP en este perfil de riesgo bajo. También señalar que en general se acepta que la erradicación de *Helicobacter Pylori* no elimina la necesidad de IBP en el paciente de riesgo.

Por otro lado, se ha visto que la aparición de acontecimientos adversos gastrointestinales en niños es similar a la encontrada en adultos, siendo parecida con todos los AINE salvo la aspirina, que presenta un mayor riesgo.

### Seguridad cardiovascular

Al igual que con el riesgo gastrointestinal, es necesario realizar una estimación del riesgo cardiovascular (acontecimiento adverso de origen isquémico) de cada paciente (ver tabla I) y tener en cuenta que, a mayor duración del tratamiento, y a mayor dosis del AINE, el riesgo se incrementa. La probabilidad de que ocurra un nuevo evento

**Figura 1. Recomendaciones generales de uso de los AINE**



- Evitar el uso de AINE
- Usar AINE con precauciones adicionales o monitorización estrecha
- Uso de AINE recomendado

**Tabla I. Principales acontecimientos adversos, factores y perfiles de riesgo con el uso de AINE**

Acontecimiento adverso	FACTOR DE RIESGO	PERFIL DE RIESGO
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia de úlcera péptica o gastroduodenal complicada</li> <li>- Uso de anticoagulantes</li> <li>- Historia de úlcera péptica o gastroduodenal no complicada</li> <li>- Edad superior a 65 años</li> <li>- Uso concomitante de más de un AINE (incluyendo AAS como antiagregante)</li> <li>- Tratamiento con dosis altas de AINE y duración prolongada del tratamiento con AINE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo gastrointestinal alto:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de úlcera complicada</li> <li>• o empleo de anticoagulantes</li> <li>• o combinación de dos o más de los factores de riesgo restantes.</li> </ul> </li> <li>- Riesgo gastrointestinal medio                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• - Pacientes ni anticoagulados, ni con historia de úlcera complicada, pero que presentan algún factor de riesgo aislado.</li> </ul> </li> <li>- Riesgo gastrointestinal bajo                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• - Pacientes sin factores de riesgo.</li> </ul> </li> </ul>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Factores de riesgo:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia previa de eventos cardiovasculares</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Hipercolesterolemia / dislipemia</li> </ul> </li> <li>- Factores asociados o modificadores: sexo masculino edad mayor de 60 años, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide activos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo cardiovascular alto                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con historia previa de evento cardiovascular</li> <li>• o diabéticos</li> <li>• o con niveles muy altos de algún factor de riesgo, sobre todo en presencia de factores asociados o modificadores</li> <li>• o con más de un factor de riesgo, sobre todo en presencia de factores asociados o modificadores</li> </ul> </li> <li>- Riesgo cardiovascular medio                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con un sólo factor de riesgo – salvo las situaciones definidas arriba como riesgo alto–, sobre todo en presencia de factores asociados</li> </ul> </li> <li>- Riesgo cardiovascular bajo                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes sin factores de riesgo</li> </ul> </li> </ul>
Renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia renal</li> <li>- Enfermedad arteriosclerótica renal</li> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Depleción de volumen</li> <li>- Edad por encima de 60 años</li> <li>- Uso concomitante de diuréticos</li> <li>- Cirrosis hepática</li> </ul>	
Hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirrosis hepática</li> <li>- Alcoholismo</li> <li>- Uso concomitante fármacos hepatotóxicos</li> </ul>	

Abreviaturas: AINE = antiinflamatorio no esteroideo; AAS = ácido acetil salicílico

**Tabla II. Recomendaciones sobre el uso de AINE en función del riesgo gastrointestinal**

Se debe evaluar el perfil gastrointestinal basal de riesgo del paciente y del AINE a utilizar, de tal manera que:

- - en pacientes con alto riesgo gastrointestinal, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE tradicional y en caso de ser necesario utilizarlos se recomienda usar un COXIB + IBP
- - en pacientes con riesgo gastrointestinal medio se pueden usar COXIB solos o AINE tradicionales + IBP con igual seguridad
- - en pacientes con riesgo gastrointestinal bajo, se deben usar IBP en el caso de que presenten dispepsia asociada a AINE tradicional -

Abreviaturas: AINE = antiinflamatorio no esteroideo; COXIB = inhibidores de la ciclooxigenasa 2; IBP = inhibidor de la bomba de protones

**Tabla III. Recomendaciones sobre el uso de AINE en función del riesgo cardiovascular**

Se debe evaluar el perfil basal de riesgo cardiovascular del paciente y del AINE a utilizar, teniendo en cuenta que los factores fundamentales son el tiempo y la dosis y de tal manera que:

- en pacientes con riesgo cardiovascular alto se debe evitar el uso de AINE. Excepcionalmente pueden utilizarse por un tiempo limitado y a la menor dosis posible
- en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio pueden utilizarse AINE a dosis bajas durante el menor tiempo posible
- en pacientes con riesgo cardiovascular bajo se deben seguir las recomendaciones generales para el uso de AINE

Abreviatura: AINE = antiinflamatorio no esteroideo

cardiovascular o del agravamiento de uno previo aumenta de modo significativo en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, por lo que es preferible el uso de alternativas terapéuticas diferentes a los AINE (analgésicos tipo paracetamol, ejercicio, etc.). Además, de acuerdo con las guías de manejo de prevención de riesgo cardiovascular, todos los pacientes con riesgo cardiovascular alto reciben antiagregantes plaquetarios<sup>(10)</sup>. Dado que ningún AINE iguala el efecto antiagregante del ácido acetil salicílico o antiagregante equivalente, en los pacientes que tienen indicación de antiagregación plaquetaria, ésta no deberá suspenderse por la administración concomitante de algún anti-inflamatorio.

Una vez evaluado el perfil basal de riesgo cardiovascular del paciente y del AINE, y teniendo además en cuenta el tiempo y la dosis del fármaco, en pacientes con riesgo cardiovascular alto se recomienda evitar el uso de AINE (consultar la tabla III y figura 1). Excepcionalmente pueden utilizarse por un tiempo limitado y a la menor dosis posible. A continuación, en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio se pueden prescribir AINE a dosis bajas también durante el menor tiempo posible. Y finalmente, los pacientes con riesgo cardiovascular bajo seguirán las recomendaciones generales para los AINE.

Por otro lado, es bien conocido que el riesgo cardiovascular de los COXIB frente a placebo planteó serias dudas sobre la seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales. A día de hoy se reconoce que los COXIB tienen un riesgo cardiovascular mayor cuando se comparan con placebo, pero su perfil de riesgo cardiovascular parece ser muy similar al de diclofenaco<sup>(11)</sup>, lo que hace que en principio los AINE tradicionales no estén exentos de riesgo cardiovascular. Existe alguna evidencia aislada de que el perfil cardiovascular del naproxeno podría ser más beneficioso que el de otros AINE<sup>(12)</sup>, aunque no está del todo clara. Indicar que apenas hay evidencia disponible sobre la toxicidad cardiovascular (de origen isquémico) de los AINE en niños. Aunque la edad, en ausencia de factores de riesgo, no parece aumentar el riesgo cardiovascular de los AINE<sup>(13)</sup>.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, edema o hipertensión arterial no controlada, se deberán restringir los AINE. La hipertensión arterial aislada no es una contraindicación de AINE aunque es obligado su control durante el tratamiento. En estos casos, muy comunes en la práctica clínica diaria, previamente habrá que definir el perfil de riesgo cardiovascular y aplicar las recomendaciones pertinentes según dicho riesgo. Cuando hay además alguna de estas patologías, se recomienda valorar cuidadosamente la indicación, evitar el uso de AINE en la medida de lo posible, usar la dosis más baja durante el menor tiempo y establecer las medidas de vigilancia que se consideren oportunas.

Por otro lado, en los pacientes anticoagulados se aconseja restringir el uso de AINE. Así, es preferible como primera elección el uso de medidas no farmacológicas tales como el reposo, bajar peso, el uso de bastón, la rehabilitación, el paracetamol o la codeína (en casos de dolor intenso o refractario).

Señalar que la asociación entre anticoagulación o antiagregación y AINE incrementa el riesgo de acontecimiento adverso gastrointestinal y el de sangrado en general. Además, los pacientes anticoagulados suelen tener un perfil de riesgo cardiovascular elevado. Teniendo en cuenta que en la práctica clínica nos enfrentamos con muchos pacientes en esta situación, pueden existir dudas sobre cuál es el mejor AINE a emplear. Se han publicado distintos estudios que han observado cierta seguridad con el empleo de inhibidores selectivos de COX-2 en dichas circunstancias<sup>(14)</sup>. A pesar de ello, se debe individualizar su uso y mantener una monitorización estrecha.

### Seguridad renal y de otro origen

En principio, a los pacientes con riesgo renal se les debería restringir el uso de AINE. Señalar que entre los pacientes con insuficiencia renal subaguda, se estima que aproximadamente un 8% lo está como resultado de la toxicidad renal de los AINE<sup>(15)</sup>. Hasta la fecha no disponemos de evidencia suficiente para saber si un AINE o COX-2 tiene mejor perfil de riesgo de acontecimiento adverso renal que el resto. Por ello, en general, en pacientes con riesgo

renal se sugiere prudencia a la hora de prescribir tanto un AINE convencional como un inhibidor de la COX-2, y siempre una monitorización estrecha de los mismos. (La tabla I y figura 1).

Por otro lado, en pacientes con enfermedad hepática, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria durante el menor tiempo posible y monitorizando los niveles de las transaminasas. Recordar que en pacientes con insuficiencia hepática grave el uso de AINE está contraindicado.

En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a AINE, eritema multiforme, urticaria, antecedentes de Síndrome de Stevens-Johnson o fotosensibilidad, se debe tener mucha precaución antes de prescribir un AINE. El uso de los AINE en estos pacientes se debe individualizar. No existe evidencia clara sobre qué hacer en el caso de administración de AINE a pacientes con estados de hipersensibilidad previos, de tal modo que no se pueden establecer recomendaciones precisas, sino generales. En base a esto, se recomienda extremar las precauciones en el uso de AINE en pacientes asmáticos. Así se sugiere individualizar el uso de AINE en estos casos y en los que finalmente se utilicen realizar una monitorización estrecha.

Si existen antecedentes de alergia demostrada y específica a AINE tradicionales o al ácido acetilsalicílico, se debe tener en cuenta que hay evidencia, aunque contradictoria, de reacción cruzada con otros AINE. Por ello de nuevo se recomienda individualizar el uso de AINE en estos casos y en los que se prescriba realizar una monitorización estrecha.

Por otro lado, en pacientes con trastornos hematológicos como la anemia o leucopenia, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria durante el menor tiempo posible y monitorizar los recuentos celulares de forma periódica.

Finalmente, recordar que en enfermos con lupus eritematoso sistémico, se han comunicado casos de meningitis aséptica asociadas al uso de ibuprofeno, aunque también con el uso de otros AINE<sup>(16)</sup>. La presentación clásica de la meningitis aséptica inducida por AINE incluye fiebre, cefalea y rigidez de nuca, que aparecen desde pocos minutos hasta varias horas después de la ingesta del fármaco. Por ello, en pacientes con lupus se deberá tener en cuenta la posibilidad de aparición de este acontecimiento adverso.

## Uso en ancianos

Los ancianos (definidos como mayores de 65 años), son un grupo de población en el que los AINE se pueden prescribir por diferentes motivos como el dolor e inflamación de origen musculoesquelético o la cefalea, de forma aguda o más continua en el tiempo. Pero, por otro lado, los ancianos parecen ser más susceptibles a desarrollar acontecimientos adversos relacionados con el uso de AINE, sobretodo cuando su uso es más continuado, y especialmente acontecimientos adversos de origen digestivo. De hecho, algunos estudios han puesto de mani-

fiesto que estos pacientes tienen un riesgo 5 veces mayor de toxicidad gastrointestinal. Múltiples factores parecen estar implicados: el daño directo en la mucosa digestiva, la inhibición de prostaglandinas protectoras endógenas, el aumento del tiempo de hemorragia y la posible disminución de la capacidad de eliminación de estos fármacos que produciría mayores concentraciones sanguíneas. Pero además, y en probable relación con la inhibición de prostaglandinas, se han descrito alteraciones en la función renal que pueden causar importantes cambios en el filtrado glomerular y en la presión arterial, y en pacientes con disfunción ventricular, un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva<sup>(17, 18)</sup>. A esto habría que añadir la polimedicación de muchos de estos pacientes y la posibilidad de interacciones.

Recientemente una revisión sistemática<sup>(19)</sup> ha puesto de manifiesto que en cuanto a la eficacia, hay datos que apoyan el uso de los AINE para el dolor e inflamación de origen musculoesquelético en los pacientes mayores de 65 años, aunque hasta la fecha es imposible asegurar que uno sea claramente superior a otro. También se han mostrado eficaces para el tratamiento de otras patologías como la migraña o la cefalea<sup>(20)</sup>. Pero también se ha puesto de manifiesto que los ancianos tienen más riesgo de desarrollar acontecimientos adversos graves especialmente de origen gastrointestinal (hospitalización o muerte, hemorragia digestiva, úlcus u obstrucción digestiva). Por último, señalar que el uso de protectores gástricos se asocia a reducción del riesgo de úlcus gastroduodenal en este grupo de población.

En conclusión, los AINE son eficaces en los ancianos para el tratamiento de diversas patologías, si bien el riesgo de acontecimiento adverso grave es mayor, por lo que sería recomendable, por un lado, el uso de gastroprotectores siempre que se utilicen, además de individualizar en cada caso el uso de los AINE, ya que hay otras alternativas de tratamiento del dolor o la inflamación muy seguras y eficaces, como los analgésicos o los esteroides a dosis bajas.

## Uso durante el embarazo

Se ha documentado que el uso de AINE al final del embarazo puede tener como efecto el cierre prematuro del ductus arterioso<sup>(21)</sup>, producir oligohidramnios y anuria neonatal<sup>(22)</sup>. Debido a estos efectos, no está indicado el uso de AINE en el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, se sabe poco acerca de los posibles efectos teratogénicos y si el beneficio de su uso en el primer trimestre supera los riesgos. En este sentido, una revisión sistemática<sup>(23)</sup> ha mostrado que, aunque no existe una asociación estadística clara (probablemente debida al escaso número de pacientes estudiadas, heterogeneidad de los diseños, etc.), si se han dado casos de malformaciones cardíacas, defectos orofaciales, gastrosquisis y abortos espontáneos. Ante la falta de datos más concluyentes, se debería restringir el uso de AINE durante todo el embarazo.



## Uso concomitante con fármacos hipoglucemiantes

En relación con los acontecimientos adversos menos frecuentes o menos estudiados relacionados con los AINE, en la literatura médica y algunos estudios de farmacocinética se señala la posibilidad de aparición de hipoglucemias graves por el uso de AINE en sujetos que se encuentran en tratamiento con hipoglucemiantes, e incluso se han descrito casos de insuficiencia renal aguda y acidosis láctica. De nuevo, una revisión sistemática<sup>(24)</sup> estudió el efecto de los AINE en la población diabética. Esta incluyó 199 pacientes, la mayoría jóvenes o de mediana edad, sin enfermedades graves concomitantes. Los AINE y los fármacos hipoglucemiantes estudiados fueron diversos: antidiabéticos orales (ADO) e insulinas, así como las dosis prescritas. Señalar que no se evidenciaron problemas en el control glucémico o en la función renal. Sólo un estudio describió que el uso de fenilbutazona con ADO produjo una reducción significativa de las glucemias basales (que no fueron clínicamente importantes). Tampoco se ha puesto de manifiesto que se produjera mayor número de otros eventos adversos graves. Sólo en otro estudio el uso de ibuprofeno se asoció a mayor número de eventos adversos gastrointestinales, pero fueron leves.

En resumen, no se ha encontrado evidencia suficiente que contraindique el uso concomitante de AINE y fármacos hipoglucemiantes (ADO o insulina).

## Uso concomitante con glucocorticoides

Otro de los posibles acontecimientos adversos (gastrointestinales) menos conocido es el que se pueda derivar del uso concomitante de glucocorticoides y AINE. Esta hipótesis surge de estudios que han tratado de analizar el efecto gastroerosivo de los glucocorticoides, aunque en este caso su riesgo resulta controvertido. Según algunas publicaciones, los glucocorticoides orales aumentarían al doble el riesgo de complicaciones gastrointestinales, efecto que, además, dependería de la dosis. Sin embargo, insistimos esta suposición no ha sido debidamente comprobada. Aún así, y en el supuesto que fuera cierta, su uso concomitante con AINE claramente podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos gastrointestinales.

A este respecto, en una revisión sistemática<sup>(25)</sup> que incluyó 10 estudios se ha visto que la incidencia general de acontecimientos adversos gastrointestinales graves (sangrado, perforación, etc.) que pudieran contraindicar el uso combinado de ambos medicamentos es baja. Además, los resultados de los estudios incluidos indican que la combinación no incrementa el riesgo de acontecimientos adversos gastrointestinales (tanto graves como otros como la dispepsia leve o las náuseas) u otros (trastornos del sistema nervioso central o dolor torácico) en comparación con el uso de los AINE sin glucocorticoides.

En resumen, no se ha encontrado evidencia suficiente que contraindique el uso concomitante de AINE y glucocorticoides.

## Conclusiones del autor

Los AINE son fármacos recomendables para el tratamiento del dolor y la inflamación en diferentes enfermedades, ya que se ha visto que pueden ser muy eficaces. Las múltiples variaciones en los perfiles de riesgo de los pacientes y las diferencias que existen entre moléculas obligan a individualizar su uso en función del tipo de proceso para el que se utilicen y las características del paciente. Los AINE deben utilizarse, en la medida que la patología de base lo permita, en ciclos cortos de tratamiento y a las dosis más bajas posibles, siempre dentro de su rango de eficacia, y vigilando de manera específica las complicaciones digestivas, cardiovasculares, renales, hepáticas y hematológicas.

## Bibliografía

1. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(8): 822-833.
2. Ministerio de Sanidad PSeI. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo por el Sistema Nacional de Salud durante 2009. *Informe Farmacoterapéutico del Sistema Nacional de Salud* 2005; 34(3/2010):89-92.
3. Agencia española del medicamento y productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; Available from: <http://www.aemps.es/>.
4. Pincus T, Callahan LF. Variability in individual responses of 532 patients with rheumatoid arthritis to first-line and second-line drugs. *Agents Actions Suppl* 1993;44:67-75.
5. Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa A, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* 2009; 5(1):3-12.
6. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. *Drugs Aging* 2007 24(10): 815-828.
7. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12(11):1-178.
8. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain* 2007; 11(2): 125-138.
9. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): CD005321.

10. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113(19):2363-2372.
11. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332(7553):1302-1308.
12. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21):1520-8, 2 p following 8.
13. Loza E. Revisión sistemática: ¿Es eficaz y seguro el uso de AINES en ancianos? *Reumatol Clin* 2008; 4(5): 172-182.
14. Knijff-Dutmer EA, Van der Palen J, Schut G, Van de Laar MA. The influence of cyclo-oxygenase specificity of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding complications in concomitant coumarine users. *QJM* 2003; 96(7):513-520.
15. Horackova M, Charvat J, Hasa J, Forejt J, Kvapil M. Life-threatening renal failure caused by vasomotor nephropathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24(4): 117-122.
16. Hidalgo Natera A, Cardenas Contreras R, Najem Risk N, Canto Diez G. [Ibuprofen, aseptic meningitis, systemic lupus erythematosus]. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122(17):678-679.
17. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000; 160(6): 777-784.
18. Niccoli L, Bellino S, Cantini F. Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(2): 201-207.
19. Loza E. Revisión sistemática: ¿Es eficaz y seguro el uso de AINES en ancianos? *Reumatol Clin* 2008; 4(5): 172-182.
20. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007; 254(6):705-712.
21. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(2): 256-9; discussion 9-61.
22. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(2): 112-121.
23. Martínez López JA. Revisión sistemática: ¿Es seguro el uso de AINES en durante el embarazo? *Reumatol Clin* 2008; 4(5):191-196.
24. Loza E. Revisión sistemática: ¿Hay razones que desaconsejen el uso de AINE en pacientes en tratamiento concomitante con hipoglucemiantes? *Reumatol Clin* 2008; 4(6): 232-239.
25. Loza E. Revisión sistemática: ¿Hay razones que desaconsejen el uso de AINE en pacientes en tratamiento concomitante con corticoides? *Reumatol Clin* 2008; 4(6): 220-227.

# Nuevos principios activos

## BILASTINA

ADENEURIC® 20 mg 20 comp PVP: 12,80 € -  
Faes Farma, S.A.

Con receta médica. Aportación 40%.  
Código ATC: R06AX29.

Es un nuevo antagonista de la histamina tipo H<sub>1</sub> no sedante, selectivo y de acción prolongada que se encuentra indicado en el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. Su estructura está químicamente relacionada con otros fármacos de su grupo como elastina, terfenadina y fexofenadina.

Actúa bloqueando los receptores H<sub>1</sub> periféricos de la histamina con una alta afinidad (superior a cetirizina y fexofenadina) antagonizando los efectos de la histamina produciendo una reducción de la vasodilatación arteriolar y permeabilidad vascular a nivel de las vénulas post-capilares.

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, separada de la comida, no requiriéndose ajuste de dosis ni en insuficiencia renal ni en mayores de 65 años.

La eficacia de bilastina ha sido evaluada y comparada frente a otros antihistamínicos en 10 ensayos clínicos, muchos de ellos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que incluyeron más de 4.600 pacientes con rinoconjuntivitis alérgica (se comparó con cetirizina y desloratadina) o urticaria (se comparó con levocetirizina). La variable principal de eficacia fue la variación de la puntuación en la escala TSS que incluye un cuestionario con preguntas relacionadas con la sintomatología. En todos ellos su eficacia fue superior a placebo pero similar a la de sus comparadores.

Los efectos secundarios en estos estudios fueron similares a los de placebo y a los comparadores, aunque algún ensayo mostró una menor incidencia de reacciones adversas frente a cetirizina. Sus reacciones adversas son poco frecuentes, entre ellas se citan: cefalea, somnolencia, mareo y fatiga.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y se recomienda no utilizar en menores de 12 años, embarazo y lactancia, por falta de experiencia de uso en estos grupos de pacientes.

Dado que no se metaboliza carece de las interacciones farmacocinéticas por citocromo P450 que presentan otros fármacos del grupo; en cuanto a otras interacciones se destaca: ketoconazol, eritromicina y diltiazem que aumentan la concentración plasmática de bilastina así como los alimentos que disminuyen su biodisponibilidad.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Bilastina	20	0,64
Desloratadina	5	0,57
Levocetirizina	5	0,30

## CONCLUSIONES

La bilastina es un nuevo antihistamínico similar a los fármacos de su grupo en términos de eficacia que podría tener un perfil de seguridad mejor por no presentar interacciones farmacocinéticas (ya que no interacciona con el citocromo P450) y presentar una menor incidencia de efectos adversos tanto a nivel del SNC (efectos sedantes) como a nivel cardiaco (afectación cardiovascular) que presentan otros antihistamínicos.

Por todo ello, se la puede considerar un fármaco más y una nueva alternativa en el tratamiento de las patologías en las que se encuentra indicado.

## COLESEVELAM

CHOLESTAGEL® 625 mg 20 comp PVP: 158,95 €  
Faes Farma, S.A.

Con receta médica. Aportación 40%. Cupón precinto diferenciado  
Código ATC: C10AC04.

Es un nuevo principio activo que se encuentra indicado tanto en mono como politerapia en:

- en monoterapia, como tratamiento coadyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total y del C-LDL elevados, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria para los que el tratamiento con estatinas es inapropiado o no es bien tolerado.
- como terapia combinada:
  - asociado a un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HGM-CoA) reductasa (estatina), en el tratamiento coadyuvante a la dieta para proporcionar una reducción adicional en las concentraciones de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) en aquellos pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria que no están controlados adecuadamente sólo con estatina.
  - combinado con ezetimiba, con o sin estatina, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria incluyendo a los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Es un polímero no absorbible, hipolipemiente que se fija a los ácidos biliares en el intestino impidiendo su reabsorción.

La dosis recomendada es de 1875mg (3 comprimidos) 2 veces al día en el caso de monoterapia y de 2500-3750mg (4 a 6 comprimidos) en el caso de tratamiento combinado, no necesitándose ajuste de dosis en mayores de 65 años.

Se han realizado siete ensayos clínicos de eficacia y seguridad tanto en monoterapia como en tratamiento combinado en hipercolesterolemia primaria. El principal criterio para evaluar su eficacia fue el descenso de los niveles de colesterol LDL al cabo de 4-6 semanas, salvo en el caso de uno de los estudios en monoterapia y en el que se cuantificaron los niveles de colesterol al cabo de seis meses. Los resultados fueron reducciones de colesterol de 15-18% en monoterapia y del 31-49% en politerapia.

Hasta la fecha no se han realizado estudios comparativos con otros fármacos de su grupo ni existen datos de variables clínicas, con ninguna ventaja potencial frente a similares.

Los efectos secundarios más frecuentes en estos estudios fueron flatulencia y estreñimiento.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y en pacientes con obstrucción intestinal o del conducto biliar. Se recomienda no utilizar en embarazo y lactancia, por falta de experiencia de uso.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Colesevelam	3750 mg	47,69
Simvastatina	10-20 mg	(0,09-0,11)-(0,11-0,14)*
Colestiramina	8-24 g	1,12-3,36
Ezetimiba	10 mg	1,84

(\*)= variabilidad de precio por existir presentaciones en EFG.

Se debe tener especial precaución en caso de uso concomitante con: anticoagulantes, levotiroxina, ciclosporina, anticonceptivos, estatinas y antidiabéticos.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de elección en hipercolesterolemia primaria siguen siendo las estatinas con efectos probados sobre morbi-mortalidad; y el resto de fármacos indicados en esta patología son considerados de segunda línea de tratamiento en el cual se incluyen los secuestradores de los ácidos biliares entre los que se encuentra el colese-

velam, el cual por el momento solo puede considerarse otra alternativa mas que actúa a nivel local en el tracto gastrointestinal.

## E.F.G. Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

### NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS GENÉRICOS

Durante el tercer trimestre de 2011 en la financiación pública se han autorizado 5 nuevos principios activos como medicamentos genéricos (EFG):

#### • ACETIL SALICILÍCO ÁCIDO (comprimidos)

Está indicado en la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular de:

- Infarto de miocardio
- Angina estable o inestable
- Angioplastia coronaria
- Accidente cerebrovascular no hemorrágico transitorio o permanente
- Reducción de la oclusión del injerto después de realizar un by-pass coronario

#### • CICLOSPORINA (solución oral)

Está indicado para la prevención del rechazo del injerto en los trasplantes alogénicos de riñón, hígado, corazón, corazónpulmón, pulmón y páncreas. Tratamiento del rechazo en pacientes que han recibido otros agentes inmunosupresores. Prevención del rechazo del injerto en el trasplante de médula ósea. Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). Síndrome nefrótico. Artritis reumatoide. Psoriasis.

#### • IBANDRÓNICO ÁCIDO (comprimidos)

Está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

#### • MODAFINILO (comprimidos)

Está indicado para el alivio sintomático de la somnolencia excesiva asociada a narcolepsia.

#### • TELMISARTAN (comprimidos)

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en adultos. Reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con lesión de órgano diana documentada.



# Informaciones sobre seguridad de medicamentos

## Notas Informativas de Farmacovigilancia<sup>1</sup>

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Se transcribe de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) > medicamentos de uso humano > notas informativas > seguridad

### Buflomedil: suspensión de comercialización (ref.: 2011/06, mayo)

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre la suspensión de comercialización de buflomedil (Lof-ton®, en comprimidos y gotas en solución oral).

Buflomedil es un vasodilatador periférico, autorizado en España en 1980 en forma de comprimidos y de gotas de solución oral. Su indicación autorizada es el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva de estadio II.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha recomendado la suspensión de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen buflomedil como principio activo. Esta recomendación se ha adoptado tras la reevaluación de la relación beneficio-riesgo (procedimiento de arbitraje).

El procedimiento de arbitraje se inició después de que en febrero de 2011 se suspendiera la comercialización en Francia; dicha suspensión fue motivada por la aparición de reacciones adversas graves de tipo neurológico y cardiaco, en algunos casos mortales. Estas reacciones adversas estaban relacionadas con sobredosis accidental o intencionada del medicamento, incluso después de adoptarse medidas en este país para reducir el riesgo de sobredosis con el medicamento.

Para esta revisión, el CHMP ha tenido en cuenta todos los datos disponibles sobre los beneficios y riesgos

de buflomedil, incluida la evaluación llevada a cabo en Francia, datos de ensayos clínicos, notificaciones de sospechas de reacciones adversas e información procedente de la literatura.

El CHMP ha concluido que las medidas establecidas en Francia no han prevenido la aparición de casos de sobredosis y que buflomedil posee un beneficio limitado para los pacientes en cuanto a la mejora de la distancia caminada. En consecuencia, ha considerado que los beneficios esperados no superan los riesgos potenciales.

La Comisión publicará la correspondiente decisión con las condiciones de la suspensión de comercialización.

En cuanto a la situación en nuestro país, la AEMPS informa de lo siguiente:

- La suspensión de comercialización se ha hecho efectiva a mitad del mes de julio del presente año, fecha a partir de la cual no se puede prescribir ni dispensar el medicamento.
- A partir de su retirada, no deben iniciarse nuevos tratamientos procediéndose a revisar el tratamiento de los pacientes que actualmente utilizan este medicamento, teniendo en cuenta las recomendaciones actuales para el tratamiento de esta enfermedad que se basa fundamentalmente en abandono del tabaquismo, el ejercicio físico e instauración de tratamiento antiagregante adecuado.
- No es necesario que los pacientes interrumpan el tratamiento hasta que acudan a la consulta de su médico.

### Plantago ovata: reacciones de hipersensibilidad por inhalación, asociadas a la exposición ocupacional prolongada (ref.: 2011/8, mayo)

Los medicamentos con semillas de Plantago ovata cuya presentación es en polvo, pueden asociarse a la aparición de reacciones alérgicas después de la sensibilización tras exposición prolongada por vía inhalada, relacionada con la preparación del medicamento en centros socio-sanitarios.

Se recomienda valorar clínicamente la posible sensibilización en personas en contacto ocupacional continuado con preparados de Plantago ovata en forma de polvo y en su caso realizar las correspondientes pruebas específicas.

La medida preventiva más eficaz es evitar la exposición al agente causal (por ingestión o por inhalación). Los pacientes sensibilizados deben evitar la manipulación o la ingestión del medicamento.

La AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de sensibilización ocupacional asocia-

<sup>1</sup>Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben **notificar todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.agamed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>

do a medicamentos con semillas de *Plantago ovata* (Ispaghula, Psyllium), y sobre la posible aparición de reacciones alérgicas graves con el uso del medicamento por personas previamente sensibilizadas.

En España se encuentran comercializados diversos medicamentos con *Plantago ovata* en forma de polvo o de gránulos para la preparación de solución o suspensión oral (ver tabla al final de esta nota informativa). Las semillas de *P. ovata* se utilizan como laxante formador de volumen por las propiedades higroscópicas de su cutícula; también se conocen con los nombres vulgares de Ispaghula, o Psyllium. También existe otra especie de *Plantago* con similares propiedades laxantes y alergizantes conocida como *Plantago psyllium* (*P. afra* o *P. indica*), pero que en el momento actual no forma parte de ningún medicamento autorizado en España.

La posibilidad de reacciones alérgicas asociadas a la toma de estos medicamentos es un riesgo conocido, ya que son reconocidas las propiedades alergénicas de estas semillas. El número de notificaciones de reacciones de este tipo es muy pequeño, teniendo en cuenta el amplio uso de estos laxantes en la población, y en la mayoría de los casos no son graves. Sin embargo, se han notificado recientemente al Sistema Español de Farmacovigilancia, casos de reacciones alérgicas que afectan específicamente a profesionales sanitarios de centros geriátricos o unidades psiquiátricas, relacionadas con la inhalación del polvo derivado del medicamento durante la preparación del mismo para su administración.

Además de los casos notificados, se dispone de los resultados de un estudio realizado en España sobre la prevalencia de la sensibilización y de la sintomatología clínica de tipo alérgico en profesionales sanitarios (enfermeros/os y auxiliares de enfermería) de centros geriátricos.

Este estudio fue realizado en tres centros geriátricos del País Vasco. Sus resultados mostraron una prevalencia de sensibilización a semillas de *P. ovata* del 13,8% (Intervalo de confianza del 95%: 6-25%), con una prevalencia de síntomas alérgicos (rinoconjuntivitis, asma) del 8,6% (IC 95%: 3-19%). Además se observó una elevada prevalencia de atopia (62,5%) entre los pacientes sensibilizados. Los profesionales incluidos en este estudio habían estado expuestos al producto por periodos prolongados (años), mientras preparaban el producto para su administración sucesiva a varios pacientes. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en otros estudios llevados a cabo en distintos países en poblaciones seleccionadas de profesionales sanitarios y de trabajadores de la industria farmacéutica.

Tanto los resultados de este estudio, como los casos notificados de pacientes que no participaron en el mismo y la información procedente de la bibliografía, indican la existencia de un riesgo ocupacional de sensibilización por inhalación en personas con elevada exposición durante

un tiempo prolongado al polvo dispersado durante la preparación del medicamento.

En consecuencia, el conocimiento de esta posible sensibilización en profesionales que preparan habitualmente el medicamento en centros sanitarios y sociosanitarios se debe considerar relevante con el fin de prevenir la aparición de sintomatología clínica. Además se han comunicado algunos casos de reacciones alérgicas graves cuando una persona sensibilizada ha tomado posteriormente el medicamento.

No se dispone de información específica para establecer que este riesgo sea relevante en la población general usuaria de estos medicamentos.

Por lo anteriormente expuesto, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre los siguientes aspectos:

- Existe un riesgo potencial de que se presenten reacciones adversas alérgicas asociadas al uso de medicamentos con *P. ovata*, incluyendo rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo o reacciones anafilácticas. También se han notificado reacciones cutáneas como exantema o prurito. En la población general usuaria de estos medicamentos, se considera que este riesgo es muy bajo.
- En personas en contacto ocupacional continuado con preparados de semillas de *Plantago ovata* en forma de polvo, pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad por inhalación del polvo del preparado, en particular en pacientes atópicos.
- Se recomienda valorar clínicamente la posible sensibilización en estas personas con exposición ocupacional, y realizar en su caso las correspondientes pruebas específicas.
- Igual que con otras reacciones alérgicas, la medida preventiva más eficaz es evitar la exposición al agente causal (por ingestión o por inhalación). Los pacientes sensibilizados deben evitar la manipulación o la ingestión del medicamento.

MEDICAMENTO	FORMA FARMACÉUTICA
BIOLID 3,5 g polvo para suspensión oral	Polvo
METAMUCIL Sobres	
PLANTABEN polvo efervescente	
PLANTAGO OVATA MADAUS 3,5 g polvo efervescente	
PLANTAGO OVATA CINFA 3,5 g polvo suspensión oral	
PLANTAGO OVATA DAVUR 3,5 g polvo para suspensión	
PLANTAGO OVATA NORMON 3,5 g polvo suspensión oral	Granulado
AGIOLAX, granulado	
AGIOLAX Sobres	
CENAT granulado	
LAXABENE granulado	

## Cilostazol: reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo (ref.: 2011/9, mayo)

- Se han notificado casos de sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico asociadas al uso de cilostazol, compatibles con las acciones farmacológicas de cilostazol.
- La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la aparición de reacciones adversas y prestar especial atención a las potenciales interacciones con otros medicamentos.
- La Agencia Europea de Medicamentos va a reevaluar el balance beneficio-riesgo de cilostazol en sus condiciones autorizadas.

Cilostazol se encuentra comercializado en España desde el 1 de abril de 2009 bajo los nombres comerciales de Ekistol® y Pletal®. Su indicación autorizada es la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine (ver ficha técnica de Ekistol® y Pletal®).

Cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III con propiedades vasodilatadoras y de inhibición de la agregación plaquetaria. Como otros inhibidores de la fosfodiesterasa III también posee a nivel cardiaco efecto inotrópico y cronotrópico positivo.

A raíz de una serie de notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano (SEFV-H) y analizadas por el Centro Autonómico de Farmacovigilancia de Cantabria, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado los datos disponibles sobre las sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágicas, junto con la información aportada por el laboratorio titular de la autorización de comercialización y datos de utilización de cilostazol en España.

La revisión de los casos notificados al SEFV-H indica que una proporción importante de los mismos corresponde a pacientes de edad avanzada (el 70% de los casos son pacientes  $\geq 65$  años; el 41%  $\geq 75$  años).

Entre las reacciones de tipo cardiovascular se incluyen casos, algunos graves, que pueden relacionarse con su efecto inotrópico positivo, como palpitaciones, infarto de miocardio o angina de pecho, o con su efecto cronotrópico positivo arritmogénico, como taquicardia o extrasístole ventricular.

También se han notificado reacciones adversas de tipo hemorrágico en diferentes localizaciones, algunas de ellas graves. En los casos en los que se encuentra disponible información adicional, se ha observado que estos pacientes recibían tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios.

En lo que respecta al perfil de utilización de cilostazol en nuestro medio, los datos analizados indican que el perfil de los pacientes en tratamiento, es diferente al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que sustentaron la autorización de comercialización. Así, la mayoría de los pacientes en tratamiento son de edad avanzada (el 42% del pacientes tratados tienen más de 74 años de edad) y muchos de ellos reciben de forma concomitante otros medicamentos susceptibles de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con cilostazol como ácido acetil salicílico y/o clopidogrel, estatinas, inhibidores de la bomba de protones, o antihipertensivos de tipo IECA o ARA-II.

Los medicamentos que interactúan con el metabolismo de cilostazol aumentan sus niveles plasmáticos, lo que potenciaría sus efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos, y por tanto, la posibilidad de aparición de reacciones adversas derivadas de ello. Por otra parte, el uso concomitante de cilostazol con antiagregantes plaquetarios podría potenciar el efecto de estos, aumentando el potencial riesgo de hemorragias.

Todo ello hace complejo el manejo clínico de los pacientes polimedicados que reciben además cilostazol, por lo que es necesario considerar antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo las posibles interacciones con otros tratamientos que recibe el paciente, teniendo en cuenta además que el tratamiento de la claudicación intermitente debe basarse fundamentalmente en el abandono del tabaquismo, el ejercicio físico y un tratamiento antiagregante adecuado.

Próximamente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), llevará a cabo la revisión de todos los datos disponibles acerca del beneficio y los riesgos potenciales de este medicamento. La AEMPS informará de las conclusiones de esta revisión.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Leer detenidamente la ficha técnica de Ekistol® o Pletal®, siguiendo estrictamente las condiciones de uso autorizadas, especialmente en lo que se refiere a indicaciones, posología, contraindicaciones, interacciones y advertencias de uso.
- Prestar especial atención a las potenciales interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos que esté recibiendo el paciente, valorando otras alternativas al cilostazol para el alivio de los síntomas de la claudicación intermitente en caso necesario.

# Noticias y temas de interés

## Real Decreto Ley 9/2011 por el que se adoptan medidas para la mejora de la calidad y cohesión del Sistema Nacional de Salud

El pasado 19 de agosto el Gobierno aprobó el Real Decreto Ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión de Sistema Nacional de Salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011 (BOE del 20.08.2011) que recoge, en lo que a política farmacéutica se refiere, las propuestas presentadas en el Consejo Interterritorial del SNS, celebrado el pasado 21 de julio. Se trata de una *serie de medidas tendentes a impulsar la sostenibilidad de la prestación farmacéutica y del Sistema Nacional de Salud a la vez que se refuerza su calidad, equidad y cohesión territorial*. Asimismo, el texto incluye otro conjunto de acciones tendentes a mejorar la calidad, la equidad y la cohesión de todo el Sistema Sanitario mediante la aplicación en los sistemas de información sanitaria de las nuevas tecnologías y también se prevé la mejora en la coordinación socio-sanitaria con la elaboración de una estrategia a tal fin.

Estas medidas se agrupan principalmente en:

- a) Medidas relativas a la prestación farmacéutica,
- b) Medidas relativas al sistema de información sanitaria,
- c) Medidas relativas a la coordinación de la atención sociosanitaria

además de una serie de medidas fiscales.

### a) Prestación farmacéutica.-

Estas medidas incluyen:

#### • Prescripción por principio activo y sistema de precios de referencia

Una de las medidas a destacar que recoge este Real Decreto Ley es la generalización de la prescripción por principio activo. De este modo, se establece que la *prescripción de los medicamentos y de los productos sanitarios se realizará por su principio activo o su denominación genérica*, respectivamente. A partir de esta prescripción, se dispensará en las oficinas de farmacia la presentación del medicamento o producto sanitario que tenga menor precio.

También establece *modificaciones en el sistema de precios de referencia* para agilizar el procedimiento de creación de nuevos conjuntos homogéneos de medicamentos, así como sus precios de referencia. Para ello, cada

nuevo conjunto y la fijación de su correspondiente precio de referencia se crearán de forma inmediata después de la inclusión en la financiación pública del primer genérico perteneciente al medicamento de referencia.

Además, se suprime la posibilidad existente en la actualidad de que la rebaja de un medicamento que debe incorporarse a un conjunto con precio de referencia se haga de forma gradual en dos años; a partir de ahora esa rebaja deberá ser inmediata sin aplicar periodo transitorio, lo que redundará en un mayor control del gasto farmacéutico.

#### • Deducción del 15% en medicamentos sin genéricos

También se recoge la aplicación de una deducción del 15% a aquellos medicamentos que por carecer de genérico o biosimilar en España no se han incorporado al sistema de precios de referencia, si bien ha transcurrido un lapso de tiempo prudencial (diez años) para que el laboratorio fabricante haya amortizado las inversiones realizadas para poner el medicamento en el mercado.

Únicamente quedarán excluidos de esta deducción aquellos medicamentos que, aún reuniendo las condiciones indicadas anteriormente, acrediten fehacientemente que están protegidos por patente en todos los Estados Miembros de la Unión Europea.

#### • Financiación selectiva

En este aspecto se introducen distintos criterios para los medicamentos, entre los que se encuentran:

1. Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para los que resulten indicados.
2. Necesidades específicas de ciertos colectivos.
3. Valor terapéutico y social del medicamento y su beneficio clínico incremental teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.
4. Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el SNS.
5. Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento.
6. Grado de innovación del medicamento.

El objetivo de esta medida es *seleccionar mejor aquellos medicamentos que serán financiados por la sanidad pública* en función de la evidencia científica disponible y de los beneficios reales que aportan a la salud de los ciudadanos. En definitiva, se trata de asegurar que se incorporan a la prestación pública los medicamentos que



ofrecen mejoras sustanciales en el tratamiento de las enfermedades, diferenciándolos claramente de aquellos que tienen una aportación irrelevante.

• **Adecuación de envases y dispensación personalizada**

Dentro del ámbito del uso racional de los medicamentos, el Real Decreto Ley establece que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) trabajará en la *adecuación del contenido de los envases de los medicamentos a la duración real de los tratamientos de acuerdo con la práctica clínica*; en esta misma línea, la AEMPS deberá concluir en el plazo de un año la revisión de los medicamentos ya autorizados.

Además, para garantizar un mejor uso de los medicamentos por parte de los pacientes, en especial los crónicos y polimedicados, los farmacéuticos deberán velar por el cumplimiento de las pautas terapéuticas establecidas por los médicos y deberán cooperar en el seguimiento de los tratamientos. *Una vez dispensado el medicamento los farmacéuticos podrán facilitar sistemas personalizados de dosificación a los pacientes que lo soliciten*, de cara a mejorar el cumplimiento de los tratamientos.

• **Apoyo para las farmacias**

Se establece también un *sistema de compensación para las farmacias ubicadas en núcleos pequeños de población, aislados o socialmente deprimidos*. De esta forma, se establece un índice corrector del margen comercial de estas oficinas de farmacia, de tal manera que podrán incrementar su rentabilidad en función de sus ventas totales y de que colaboren en los diversos programas de uso racional de los medicamentos que establezcan las administraciones competentes.

Estas compensaciones, se percibirán con la factura mensual y *podrán alcanzar un máximo de hasta 10.000 euros al año (833 euros al mes)*. La determinación de a qué oficinas de farmacia afectará, así como el procedimiento y la gestión de las compensaciones corresponderá a cada administración competente en la materia.

Con esta medida, se sientan las bases para garantizar la viabilidad de estas farmacias y asegurar así a la población la prestación de un servicio esencial como es la prestación farmacéutica.

b) **Sistema de información sanitaria.-**

• **Tarjeta sanitaria, historia clínica y receta electrónica**

En el ámbito de la aplicación de las nuevas tecnologías de cara a una mayor calidad, equidad y cohesión del SNS y en coordinación con las Comunidades Autónomas, se *establecerá un formato único y común de tarjeta sanitaria en el plazo de seis meses* válido para todo el Sistema Nacional de Salud.

Del mismo modo, *antes del 1 de enero de 2013 las administraciones sanitarias deberán haber adoptado las medidas necesarias para garantizar la interoperabilidad y el intercambio de datos en todo el SNS mediante la historia clínica digital y la receta electrónica*.

c) **Coordinación de la atención socio-sanitaria.-**

• **Estrategia socio-sanitaria**

Otra de las novedades destacadas introducidas por el Real Decreto Ley es la elaboración, en el plazo de seis meses, de una estrategia de coordinación sociosanitaria, que contará con la participación del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, las CCAA y las organizaciones ciudadanas, los profesionales y las empresas del sector.

El objetivo de esta estrategia es mejorar la calidad de la atención de las personas que reciben *servicios sanitarios y sociales*. Dicha estrategia tendrá una duración de cinco años y establecerá mecanismos de evaluación bienal que permitan su seguimiento, la valoración de resultados y la eventual incorporación de nuevas medidas.



## Próximo número

- Manejo de los fármacos en embarazo en las patologías mas frecuentes.
- Actuación frente al paciente polimedicado
- Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el SNS en 2010.
- Nuevos principios activos.
- Informaciones sobre seguridad de medicamentos.
- Noticias y temas de interés.

### Consejo de Redacción

**Presidente:** J. Martínez Olmos.

**Vocales:** MA. Abad Hernández, MA. Alonso García, C. Avendaño Solá, V. Baos Vicente, F. Cañas de Paz, N. Fernández de Cano Martín, A. Jiménez Palacios, J. Jiménez San Emeterio, A. Montesinos Alonso, R. Orueta Sánchez, E. Pérez Trallero, E. Vargas Castrillón, F. Vives Ruiz.

**Jefe de Redacción:** MT. Cuesta Terán. **Secretaría de Redacción:** P. Soria Núñez.

**Dirección:** Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

**Revista de información objetiva y científica sin finalidad lucrativa.**

**NIPO soporte papel:** 860-11-058-0 **NIPO soporte en línea:** 860-11-057-5 **Depósito legal:** M.33.559-1977 **ISSN formato papel:** 1130-8427

**ISSN formato electrónico:** 2174-0089 **Producción e Impresión:** Estilo Estugraf Impresores S.L. **Diseño original:** www.elvivero.es

**Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.** Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Paseo del Prado 18-20. 28071 Madrid.

**Catálogo General de Publicaciones Oficiales:** <http://publicacionesoficiales.boe.es/>