

## Seguridad de los DIU

No se conoce exactamente cuando empezaron a utilizarse los dispositivos intrauterinos. Durante el siglo pasado y a comienzos del actual ya se usaban los pesarios cérvico-uterinos. Pero el punto de partida de los DIU modernos se sitúa en la introducción del modelo de Lippes a principios de los años sesenta. Desde entonces la oferta de nuevos modelos de esta modalidad de contraceptivo ha sido variada.

Los DIU, junto con los contraceptivos hormonales, constituyen una de las opciones contraceptivas de mayor eficacia. Sin embargo, mientras que la contracepción hormonal es el método más utilizado en los países desarrollados (un 14,6 % de las mujeres en el mundo y la misma proporción en España en el año 1980), los DIU no han sido nunca tan bien aceptados (un 6,1% de utilizadoras a nivel mundial y un 2,8% en España en el año 1980). Además, excepto en la República Popular China, su uso está disminuyendo.

Es bien cierto que todavía no existe un contraceptivo ideal: totalmente eficaz, cómodo y desprovisto de efectos indeseables. A pesar de que los DIU no presentan efectos sistémicos propios de la contracepción hormonal, su uso no está desprovisto de riesgos. La utilización de los dispositivos intrauterinos se asocia a un aumento de la frecuencia de embarazos ectópicos, de menorragia y de *spotting*, así como a la posibilidad de una expulsión inadvertida del dispositivo. También existe el peligro de perforación parcial o total de la pared uterina con migración del DIU hacia la cavidad abdominal, sobre todo durante la inserción del dispositivo.

Uno de los efectos indeseables que más preocupación ha causado es el aumento de la incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), por la consiguiente esterilidad que puede ocasionar.<sup>1</sup> Este problema condujo a la retirada del mercado de un modelo de dispositivo, el Dalkon Shield®, porque el riesgo asociado de EIP era mucho más elevado que con los demás dispositivos.<sup>2</sup>

### Nueva señal

Recientemente se ha detectado un nuevo problema con un tipo concreto de dispositivo, el Multiload Cu 250®. Este modelo, diseñado en 1974, es de polietileno. Consta de una rama vertical, portadora del cobre, y de dos brazos; estos brazos presentan unas pequeñas protuberancias en el borde externo que ayudarían a fijar el DIU a las paredes intrauterinas.

El problema, detectado en Suecia, es el riesgo de rotura de los brazos del dispositivo durante su extracción; una dificultad adicional es que cuesta localizar los fragmentos rotos, porque el material del que están compuestos no es radiopaco. También se han detectado casos de rotura del hilo del dispositivo (que sale hacia la vagina) durante la retirada del mismo. Es frecuente que las mujeres que han padecido alguno de estos problemas deban ser sometidas a anestesia general para completar la retirada del dispositivo. Este problema también ha sido detectado en otros países, por ejemplo en Australia.

El laboratorio comercializador de este dispositivo en Suecia había introducido un modelo modificado de Multiload Cu 250® en 1984, sin retirar del mercado el modelo antiguo. El nuevo modelo tiene los brazos más reforzados y un nuevo hilo (blanco en lugar de azul). El análisis de 230 dispositivos Multiload Cu 250® devueltos al Departamento de Medicamentos del Gobierno Sueco después de haber sido retirados de las mujeres que lo utilizaban, confirmó que las roturas se limitaban al modelo antiguo. En Suecia se ha retirado del mercado el antiguo Multiload Cu 250® y se ha recomendado un seguimiento intensivo del nuevo modelo para comprobar si realmente es más resistente que el anterior.

## La situación en nuestro medio

Según el laboratorio comercializador, el modelo de Multiload Cu 250® disponible en España es el antiguo. En Cataluña se ha notificado un único caso de rotura de un dispositivo Multiload Cu 250® en una mujer de 32 años, que necesitó anestesia general para completar la extracción.

Deberían notificarse las complicaciones relacionadas con el uso de DIU. En caso de rotura, agradeceríamos que se informara sobre el color del hilo del dispositivo para poder comprobar si se trata del mismo modelo que ha creado problemas en otros países.

1. Mishell Jr DR. *N Engl J Med* 1985; 312:984-5.
2. Kaufman DW, Watson J, Rosenberg L, et al, *JAMA* 1983; 250:759-62.

## ¿El triazolam es una benzodiazepina más peligrosa que las demás?

El triazolam, una benzodiazepina de eliminación muy rápida ( $t_{1/2}$  de unas 3 h), está recomendado para el tratamiento del insomnio. Aunque la obtención de un efecto ansiolítico o hipnótico depende, para todas las benzodiazepinas, de las dosis administradas, su rápida eliminación justifica que se haya indicado preferentemente como hipnótico (*Bull Inf Ter ICS* 1988; 2:25-32).

Las principales características que diferencian a las benzodiazepinas entre sí son de tipo farmacocinético. Estas diferencias no sólo influyen en la indicación (ansiolítica o hipnótica), sino también en el patrón de efectos indeseables. Aunque se administren en dosis única por la noche, los derivados de eliminación lenta tienen más tendencia a producir sedación diurna, interacciones con el alcohol, afectación de los reflejos psicomotores y acumulación (sólo en caso de administración repetida). Por otra parte, las benzodiazepinas de eliminación rápida pueden producir ansiedad diurna de rebote con mayor frecuencia, así como otros cuadros de sintomatología de rebote como amnesia y comportamiento anómalo. No es pues de extrañar que el triazolam presente estos efectos indeseables.

Sin embargo, los datos disponibles sugieren que la frecuencia con que los produce es superior a la de otras benzodiazepinas de características farmacocinéticas similares.

Desde su introducción en terapéutica, a finales de los años setenta, la seguridad del triazolam ha sido objeto de debate. En 1979 se describió un cuadro de alteraciones del comportamiento asociado al uso de triazolam.<sup>1</sup> Los síntomas descritos fueron alteraciones sensoriales (fotofobia, parestesias, hiperacusia, etc.), nerviosismo, agitación, irritabilidad, agresividad, conducta hostil, despersonalización, ideas paranoides, alucinaciones y amnesia.

En realidad este síndrome tan abigarrado también se ha descrito con otras benzodiazepinas (sobre todo con las de vida media corta y con las que presentan una caída inicial brusca de los niveles

plasmáticos) y se ha agrupado bajo la etiqueta de reacciones paradójicas.

La primera descripción de este síndrome fue objeto de controversia<sup>2,3</sup> y condujo a la retirada del triazolam del mercado holandés.

Desde entonces se han publicado muchos más casos de reacciones parecidas a las descritas, asociadas al uso de triazolam.<sup>4,5</sup> También se ha descrito algún caso de sintomatología muy parecida, asociado al uso de alprazolam,<sup>6</sup> otra triazolobenzodiazepina, es decir de estructura similar a la del triazolam.

En algunos de los casos descritos, las reacciones de despersonalización, agresividad y conducta hostil fueron tan exageradas que condujeron al paciente al juzgado; en Francia, por ejemplo, la ingesta de triazolam ha sido considerada un atenuante penal.

Recientemente se ha publicado un estudio comparativo sobre las reacciones adversas que afectaron el SNC asociadas al uso de distintas benzodiazepinas utilizadas como hipnóticos. Estas series de efectos indeseables fueron reunidas por el sistema de notificación voluntaria de la FDA norteamericana (véase la tabla 1).<sup>7</sup> Excepto en lo que se refiere a la sedación diurna, estos datos sugieren fuertemente que el triazolam tiene mayor tendencia a producir los citados efectos indeseables. Estas diferencias son especialmente acusadas para la amnesia, los trastornos cognitivos y la sintomatología psicótica (confusión, delirios, alucinaciones, despersonalización, reacciones paranoides, psicosis y otras alteraciones del pensamiento). Además, estas diferencias se mantienen cuando se comparan diferentes dosis de las tres benzodiazepinas: 15 y 30 mg para fluracepam y temacepam y 0,25 y 0,5 mg para triazolam. Las frecuencias de notificación de efectos indeseables sobre el SNC con las dosis bajas de triazolam, fluracepam y temacepam fueron, respectivamente, de 145, 46 y 11 reacciones por millón de prescripciones. Las frecuencias corres-

**Tabla 1. Reacciones adversas por millón de prescripciones (Datos de la FDA norteamericana).<sup>7</sup>**

	fluracepam		temacepam		triazolam
	a	b	a	b	c
Sedación diurna	19,5	2,3	4,0	1,5	15,5
Hiperexcitabilidad	11,1	0,7	31,9	12,4	83,8
Amnesia	0,0	0,1	1,0	0,6	47,5
Trastornos cognitivos y síntomas psicóticos	12,5	1,7	12,0	6,3	122,2
Trastornos afectivos y del comportamiento	2,8	0,3	7,0	1,3	25,5
Abstinencia y dependencia	4,2	0,4	12,0	4,9	23,7
Otros efectos SNC	21,0	2,3	7,0	3,0	81,2
Total efectos SNC	71,1	7,8	74,9	30,0	399,4

<sup>a</sup> Durante el primer año de comercialización.

<sup>b</sup> Durante todo el período de comercialización.

<sup>c</sup> Para el triazolam los anteriores períodos son el mismo 1983.

pondientes a las dosis más altas fueron respectivamente, de 257, 27 y 50.

A finales de 1988 el principal laboratorio fabricante (Upjohn) decidió retirar del mercado mundial las especialidades farmacéuticas que contenían 0,5 mg.

## La situación en nuestro país

En España el triazolam está comercializado en forma de comprimidos de 0,125 y 0,25 mg (Halcion®, Novodorm®).

En Cataluña hemos recibido un total de 54 notificaciones de sospechas de efectos indeseables asociados al uso de 8 benzodiazepinas (14 al diacepam, 13 al triazolam, 10 al cloracepato, 9 al loracepam, 3 al flunitracepam, 3 al alprazolam, 1 al clordiazepóxido y 1 al halacepam).

A pesar de que el escaso número de notificaciones no permite hacer comparaciones, destaca que todas las reacciones adversas atribuidas al triazolam afectaron al SNC, mientras que con el diacepam sólo una tercera parte afectó al SNC y con el cloracepato esta proporción fue de alrededor de la mitad. Además, de un total de 5 reacciones de amnesia atribuidas al uso de benzodiazepinas, en 4 se sospechó que estaban relacionadas con el uso de triazolam: en un caso a dosis de 1 g, en dos de 0,5 mg y en otro de 0,25 mg; en el caso restante la benzodiazepina sospechosa fue el flunitracepam.

1. Van der Kroef C. *Lancet* 1979; 2:526.
2. Dukes MNG. *A Side effects of drugs. Annual 4*, dir per MNG Dukes. Elsevier. Amsterdam, 1979: V-IX.
3. Lasagna L. *Lancet* 1980; 1:815-6.
4. Soldatos CR, Sakkas PN, Bergiannaki JD, Stefanis CN. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20:294-7.
5. Morris III HH, Estes ML. *JAMA* 1987; 258:945-6.
6. Jerram T. En *Side effects of drugs. Annual 10*, dir por MNG Dukes. Elsevier. Amsterdam, 1986:40-8.
7. Bixler EO, Kales A, Brubaker BH, et al. *Pharmacology* 1987; 35:286-300.

# Lo que debe ser notificado

El Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas estimula la notificación de todos los efectos adversos observados en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria, y en particular los siguientes:

- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con **fármacos de reciente introducción en terapéutica.**
- Todas las sospechas de reacciones que
  - sean mortales
  - pongan en peligro la vida del paciente
  - provoquen ingreso hospitalario
  - alarguen la estancia hospitalaria
  - provoquen ausencia laboral o escolar
  - sean malformaciones congénitas
  - o bien sean otros efectos irreversibles

El programa de la tarjeta amarilla se realiza en las Comunidades Autónomas de Cataluña, Cantabria, Castilla-León, Navarra y Valencia, en el marco del *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Con la información recogida, en la que se asegura la confidencialidad del nombre del paciente y del nombre del médico notificador, nuestro centro contribuye, junto con otros 28 centros de sendos países, al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que ha acumulado más de 500.000 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a fármacos. Sólo la acumulación de un número elevado de notificaciones puede ayudar a descubrir nuevas asociaciones causales, hasta ahora no identificadas, entre el uso de un fármaco y la producción de una determinada patología.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicadas en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.000 ptas; extranjero 10 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.