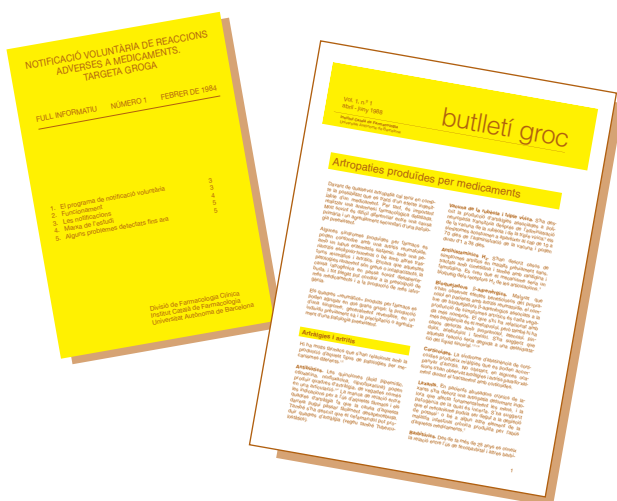




bg

20 anys de Butlletí Groc: nous reptes en farmacovigilància

A Catalunya la Targeta Groga es va iniciar a finals de 1979. Des de l'inici (1984) havíem publicat un full informatiu trimestral (vegeu la figura). Aquest full es va convertir en el Butlletí Groc l'any 1988.¹ En aquests vint anys el panorama de la farmacovigilància ha canviat molt. En aquest número revisem i comentem aquests canvis, així com els nous reptes que plantegen.



Ha canviat el consum de medicaments

En els darrers 25 anys, **l'oferta de medicaments ha canviat radicalment**. Els anys vuitanta a Espanya la regulació de medicaments era caòtica: els d'eficàcia demostrada no eren ni un 40% dels consumits;² més de la meitat dels medicaments disponibles eren combinacions a dosis fixes de dos o més principis actius, molt sovint irracionals (per ex., xarops amb més d'un antibiòtic més un corticoide, més un suposat antitussigen i un analgèsic, proposats per a "quadres respiratoris aguts"; combinacions de psicofàrmacs, etc.). S'aproven molts productes sense proves d'eficàcia clínica, sovint sense ni tan sols efecte farmacològic (recordem vasodi-

latadors cerebrals, hepatoprotectors, protectors capil·lars, estimulants cardíacs, suposats antiespasmòdics que ni tan sols s'absorbien per via oral, coenzims, etc.).³

Fins al 1980, any de publicació de la 1ª edició de l'Índex Farmacològic, no hi havia cap font d'informació independent sobre medicaments. A penes hi havia legislació sobre assaigs clínics. La farmacovigilància era desconeguda gairebé per a tothom: l'octubre de 1982 el "*Servicio de Farmacovigilancia*" del Ministeri de Sanitat es dedicava exclusivament a inspeccionar farmàcies (farmaco-vigilància)! La Targeta Groga s'havia iniciat a Catalunya a finals del 1979. Ben aviat vàrem començar a comprovar que els fàrmacs ineficaços no són placebos,⁴ perquè no estan desproveïts d'efectes indesitjats, que de vegades són greus (vegeu el Quadre 1).

En els darrers anys, l'aplicació a escala global de legislacions protectores de les patents sobre medicaments, l'harmonització internacional de la regulació de medicaments (i en particular l'entrada d'Espanya a la CEE), han determinat una important modificació de l'oferta i el consum de medicaments: s'ha modernitzat la regulació del mercat farmacèutic, i sobretot s'ha estimulat el registre i la promoció comercial de medicaments amb "proves" d'eficàcia obtingudes en assaigs clínics. A Espanya, aquests nous productes, comercialitzats en exclusiva (o sota llicència) per protecció de patent, han tingut preus sensiblement més alts que els anteriorment existents, i això ha determinat que hagin estat objecte d'una promoció més intensa i hagin passat a ocupar els primers llocs (en despesa) al sistema de salut. Tot plegat ha determinat canvis profunds i aparentment positius en el consum.

Els canvis en el consum també han estat conseqüència dels canvis en el sistema de salut. Els centres de salut s'anomenaven ambulatoris. S'hi

Quadre 1. Efectes indesitjats de medicaments detectats o amplificats per Targeta Groga.

Senyals que van motivar la **retirada** de medicaments

- Agranulocitosi per **cinepazida**
- Hepatitis per **bendazac**
- Síndrome de Guillain-Barré per **gangliòsids**
- Hepatitis per **droxicam**
- Hipersensibilitat i hepatotoxicitat per **glafenina**
- Agranulocitosi per **piritildiona**
- Hepatotoxicitat per **ebrotidina**
- Rabdomiòlisi per **cerivastatina**
- Hepatotoxicitat per **nimesulida**
- Hepatitis per **Exolise®** (extret etanòlic sec de tè verd)
- Reaccions extrapiramidals i psiquiàtriques per **veraliprida**

Senyals que van motivar **canvis** en les condicions d'autorització

- Parkinsonisme i depressió per **cinnarizina** i **flunarizina**
- Alteracions del gust per **citolona**
- Distonia aguda per **cleboprida**
- Infecció tuberculosa per **infiximab**

atenia sobretot patologia aguda, que motivava l'ús d'antibiòtics i de medicaments simptomàtics per a quadres autolimitats. Els antibiòtics eren el grup de medicaments més consumit. Ara, als centres de salut s'hi atenen sobretot patologia crònica i factors de risc crònics, i el consum està dominat pels medicaments per a prevenció cardiovascular, protectors gastroduodenals i psicofàrmacs. Entre els medicaments més consumits a càrrec del sistema de salut, hi havia combinacions irracionals (recordem el Frenadol®, la Couldina®, el Bisolvon Compositum®, que encara existeixen). El consum canviava poc, o ho feia lentament (ara canvia de manera molt més ràpida, perquè el sistema de patents així ho determina). Els anys vuitanta no hi havia genèrics. Tampoc no hi havia cap mena d'incentiu per prescriure o per evitar la prescripció de certs medicaments.

Han canviat els paradigmes terapèutics

En aquests 20 anys hem presenciat l'aparició de medicaments importants com l'àcid acetilsalicílic a dosis baixes per a prevenció cardiovascular, els IECA, les estatines, els antiretrovirals, els inhibidors de la bomba de protons, els immunosupressors, o els anti-TNF per al tractament de l'artritis reumatoide. També hem presenciat canvis radicals de certes pràctiques terapèutiques o preventives, com per exemple el tractament farmacològic de la hipertensió "lleugera", la

prevenció secundària de l'infart de miocardi amb àcid acetilsalicílic i bloquejadors β -adrenèrgics, l'ús d'estatines, el tractament curatiu de l'úlcer gastroduodenal, el tractament prolongat de la depressió lleugera, el tractament hormonal substitutiu (THS), etc.

Avaluació dels efectes indesitjats

Els efectes adversos dels medicaments empitjoren la qualitat de vida dels pacients, multipliquen els ingressos, allarguen l'estada hospitalària i augmenten la mortalitat. Són causa d'un 10-15% dels ingressos hospitalaris d'urgència i d'un 10% de la patologia visitada a atenció primària, i suposen una càrrega econòmica considerable per als sistemes de salut.⁵ Als Estats Units hi serien la quarta causa de mortalitat, darrera l'infart de miocardi, l'accident vascular cerebral i el càncer, i per davant de la MPOC, la diabetis i els accidents de trànsit.⁶ Afecten principalment a la gent gran,⁷ que és més susceptible als efectes indesitjats que els joves, que és precisament la més polimedicada i que, irònicament, és la menys estudiada en assaigs clínics controlats: les mal anomenades "evidències" s'obtenen en pacients que no són representatius dels futurs usuaris dels medicaments.⁸

Gairebé 30 anys de Targeta Groga

La notificació dels esdeveniments adversos sospitosos d'haver estat induïts per fàrmacs, sobretot si són poc coneguts o si aquells són de comercialització recent, permet conèixer millor el seu perfil de toxicitat i contribueix a reduir els riscos en la població. Tal com es comentava anteriorment, la Targeta Groga ha detectat nombrosos efectes adversos que eren desconeguts i ha estat la base de diverses decisions reguladores tendents a millorar la seguretat de l'ús dels medicaments. Des de 1983, a Catalunya hem rebut més de 28.000 notificacions de sospites d'efectes indesitjats de medicaments. Un 54% provenien d'atenció primària i un 46% d'hospitals. Aquestes notificacions són incloses a la base de dades del *Sistema Español de Farmacovigilancia* (SEFV).

A més, la Targeta Groga desmenteix concepcions esbiaixades sobre la seguretat dels medicaments: així per exemple, un recull de les primeres notificacions de sospites de reaccions adverses greus per **rofecoxib** i **celecoxib** va fer palès que els pacients tractats eren d'edat avançada i amb factors de risc de toxicitat digestiva, i no haurien estat inclosos en els assaigs clínics amb aquests fàrmacs.⁹

També posa en relleu casos de mal ús de medicaments. Per exemple, entre els primers casos notificats de miopia aguda i glaucoma per **topiramat**, en totes les notificacions en què es coneixia la indicació del topiramat, aquesta era una indicació no aprovada.¹⁰ La promoció i l'ús de medicaments en indicacions no autoritzades implica un risc d'efectes adversos greus a expenses d'una relació benefici/risc desfavorable.

La notificació espontània genera informació i coneixement, i no seria possible sense la participació desinteressada dels professionals sanitaris. Agraïm sincerament la col·laboració dels milers de professionals que han notificat sospites d'efectes indesitjats.

Canvia l'ús de medicaments, canvien els interrogants

La Targeta Grogga ha identificat nombrosos problemes que no coneixíem, i ha generat i continua generant coneixement sobre altres que eren poc coneguts. Però no ha posat en relleu una gran part de la patologia induïda pels medicaments.

Així per exemple, en els darrers anys hem sabut que el **THS** ha produït desenes de milers de **càncer de mama** a Europa,¹¹ que altres anti-inflamatoris no esteroïdals (**AINE**) apart del rofecoxib, s'associen a un **risc cardiovascular** significatiu,¹² que en gent gran que rep antidepressius **ISRS** el risc de **caiguda i fractura** de pelvis es duplica,¹³ que aquests mateixos fàrmacs són causa freqüent d'**hiponatrèmia**,¹⁴ que les **benzodiazepines i altres psicofàrmacs** incrementen el risc d'**accidents de trànsit**, i que determinats **AINE** incrementen exageradament el risc d'**hemorràgia gastrointestinal** (vegeu el Quadre 2).

D'altra banda, les metanàlisis d'assaigs clínics han confirmat el risc de **càncer de mama**,

infart de miocardi, malaltia tromboembòlica i ictus associat a **THS**,¹⁵ el risc d'**IAM** associat a **rofecoxib**,¹⁶ l'increment de la **mortalitat** associat a **epoetines**,¹⁷ i han descobert que els **ISRS** s'associen a risc de **suïcidi** en nens i adolescents¹⁸ i potser també en adults, si més no la **paroxetina**,¹⁹ i que la **rosiglitazona** incrementa el risc d'**infart de miocardi** i la mortalitat cardiovascular.²⁰

Un **infart de miocardi** en un pacient que ha pres **diclofenac**, un **càncer de mama** en una usuària de **THS**, la **mort** per descompensació cardiovascular d'un malalt renal tractat amb **epoetina**, un **infart** en un diabètic tractat amb **rosiglitazona**, o fins i tot un **suïcidi** en un adolescent que pren **paroxetina**, són casos poc susceptibles de ser notificats en una Targeta Grogga. Són patologies tan comunes i medicaments d'ús tan ampli, que no criden especialment l'atenció i no acostumen a desencadenar una sospita de relació causal. I no obstant, són patologies iatrogèniques molt freqüents, si atenem als resultats d'estudis observacionals i de metanàlisis d'assaigs clínics. Per aquest motiu, cal complementar la Targeta Grogga amb altres sistemes de vigilància. Aquests sistemes no sols haurien de confirmar o desmentir la seguretat dels nous fàrmacs (una qüestió que ens interessa, però secundàriament), sinó sobretot confirmar la relació benefici/risc dels nous fàrmacs en la pràctica habitual. Haurien de contribuir a ajudar el clínic i el conjunt del sistema de salut a seleccionar els tractaments que consideri més adequats, sobre la base de la seva eficàcia, efectes indesitjats, costos i comodat en la pràctica.

En resum, en els darrers anys s'han descrit nous efectes indesitjats de medicaments amb fort impacte de salut pública a través d'estudis observacionals i de metanàlisis d'assaigs clínics. Això confirma que cal complementar la Targeta Grogga amb estudis observacionals, metanàlisis d'assaigs clínics i seguiment de pacients d'alt

Quadre 2. Diversos estudis observacionals han posat en relleu que:

- A Catalunya, els **AINE** són causants de més de 1.000 casos a l'any d'hemorràgia digestiva greu, i els antiagregants plaquetaris d'entre 300 i 400 casos (d'un 30% en els de més de 80 anys).¹
- Cada any, unes desenes de casos de mort per infart de miocardi a Catalunya serien atribuïbles a **diclofenac**.
- En la pràctica clínica habitual, els **anticoagulants orals** donen lloc a hemorràgia greu o mortal en un 4-5% dels menors de 80 anys, i en un 12% dels de 80 anys o més.² A Catalunya hi ha entre 70.000 i 110.000 usuaris d'acenocumarol.
- Els **antidepressius ISRS** augmenten el risc de suïcidi en nens i possiblement en adults. Es calcula que a Catalunya es fan 6.000 receptes anuals per a nens i adolescents.

1 Anònim. Butllí Groc 2005;18:17-8. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg185.05c.pdf>

2 Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Circulation 2007;115:2689-96. <http://www.icf.uab.es/WebsieteDB/shortcut.asp?refid=80266>

risc i dels tractats amb medicaments nous. A més, caldrà prestar especial atenció al biaix de publicació dels estudis observacionals, i dissenyar i aplicar mesures per limitar-lo o evitar-lo.

Conclusions

La Targeta Grog ha detectat nombrosos efectes adversos que han motivat decisions reguladores, en alguns casos fins i tot la retirada del medicament implicat del mercat. Recentment, els estudis observacionals, així com l'anàlisi i la metanàlisi acurades dels resultats dels assaigs clínics publicats i no publicats, han identificat problemes amb fort impacte sanitari. La nova situació exigeix un enfortiment dels sistemes, així com l'aplicació de nous mètodes. Només amb una recerca clínica més orientada als pacients, feta en l'àmbit on reben realment els medicaments, es podran aclarir els avantatges i inconvenients de les opcions terapèutiques disponibles, i es podrà potenciar la contribució dels prescriptors i altres professionals per oferir als pacients la millor atenció possible.

Bibliografia

1. Anònim. Butll Groc 1988;1:1-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg11.88c.pdf>
2. Laporte JR, Porta M, Capellà D. Br J Clin Pharmacol 1983;16:301-04.
3. Laporte JR, Porta M, Capellà D, Arnau JM. Int J Health Serv 1984;14:635-48.
4. Laporte JR, Capellà D. Lancet 1986;2:853-4.
5. Anònim. Butll Groc 1999;12:1-3.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg121.99c.pdf>
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. JAMA 1998;279:1200-6.
7. Anònim. Butll Inf Ter Departament de Sanitat i Seguretat Social 2001;13:39-44.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT131001.pdf>
8. Anònim. Butll Groc 2003;16:1-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg161.03c.pdf>
9. Pedrós C, Cereza G, Laporte JR. Med Clin (Barc) 2002;118:415-17.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=61289>
10. Cereza G, Pedrós C, Garcia N, Laporte JR. Br J Clin Pharmacol 2005;60:578-9.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75276>
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997;350:1047-59.
12. McGettigan P, Henry D. JAMA 2006;296:1633-44.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78344>
13. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Arch Intern Med 2007;167:188-94.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78920>
14. Anònim. Butll Farmacovigilància Catalunya 2004;2:1-3.
<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/bfvc012004.pdf>
15. Beral V, Banks E, Reeves G. Lancet 2002;360:942-44.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=63296>
16. Anònim. Butll Groc 2005;18:1-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg181.05c.pdf>
17. Anònim. Butll Groc 2007;20:5-8.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg202.07c.pdf>
18. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Lancet 2004;363:1341-5.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=69889>
19. Aursnes I, Tveit IF, Gaasemyr J, Natvig B. BMC Medicine 2005;3:14.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75339>
20. Anònim. Butll Groc 2007;20:13-16.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg204.07c.pdf>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 17,50€; estranger 18,75\$. Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

El Butlletí Groc és membre de:



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.