

Nueve años de tarjeta amarilla

En 1991 se cumplieron 9 años desde que empezó el programa de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos en Cataluña.

El programa de la tarjeta amarilla se inició gracias a una ayuda del FISSS. Desde 1983 es parte integrante del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, en el que actualmente participan 33 países y que ha reunido cerca de un millón de notificaciones de efectos indeseables, en una base de datos situada en el Centro Colaborador de la OMS en Uppsala.

En 1983, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) lo impulsó y extendió a todo el Estado, convirtiéndolo posteriormente en el núcleo del *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Este está integrado por:

- *Los Centros regionales de farmacovigilancia.* En cada Comunidad Autónoma hay un centro que, como el nuestro en Cataluña, recibe, evalúa y codifica las notificaciones y las incorpora a la base de datos general. Actualmente hay 10 centros plenamente incorporados, otros 5 acreditados que están iniciando sus actividades (Aragón, Extremadura, Madrid, Murcia y La Rioja) y 2 Comunidades Autónomas que todavía no tienen (Asturias y Baleares).
- *Centro coordinador.* Gestiona la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia y coordina las actividades de los centros regionales. Hasta finales de 1991, el nuestro ha sido el centro coordinador; desde este año ha asumido la responsabilidad el Centro Nacional de Farmacobiología del *Instituto Carlos III* (Majadahonda).
- *Comisión Nacional de Farmacovigilancia (CNF).* Se constituyó en 1987. Es un organismo consultivo de la DGFPS. Sus funciones son analizar los problemas de seguridad de los medicamentos y asesorar a la DGFPS sobre las acciones a emprender. Está constituida por 6 vocales que lo son por razón de su cargo en el Ministerio de Sanidad más 10 vocales de libre designación.

Resultados generales

Hasta finales de 1991 el Sistema Español de Farmacovigilancia ha incorporado más de 18.000 notificaciones en su base de datos, 8.073 (44%) de las cuales —que describen 14.246 reacciones adversas— proceden de Cataluña. En la figura 1 se representa la distribución de estas 8.073 notificaciones, según su gravedad, aparatos o sistemas afectados y grupos de fármacos que las han producido. Las notificaciones espontáneas (5.404) han sido remitidas por un 4,5% de los médicos colegiados en Cataluña. La incorporación de una tarjeta amarilla en el nuevo talonario de recetas del *Servei Català de la Salut* ha supuesto un incremento del 230% en el número de notificaciones recibidas.

La notificación espontánea sirve para detectar reacciones adversas previamente desconocidas, ya sea de fármacos de reciente comercialización o de los que ya hace tiempo que están comercializados. En la tabla 1 se presenta una relación de problemas que se han podido detectar o conocer mejor con la tarjeta amarilla. Algunos se han tratado de manera más exhaustiva en boletines anteriores.¹⁻¹⁰ En este número describimos algunos.

Hepatotoxicidad por bendazac (Bendalina[®])

El bendazac es un AINE cuya única indicación es el tratamiento de las cataratas por vía oral. Está comercializado en pocos países, las referencias sobre sus efectos indeseables son escasas y no hay información sobre su posible hepatotoxicidad. Hemos reunido 3 notificaciones de hepatitis citolítica y una de alteración de los enzimas hepáticos, asociadas a la administración de bendazac durante 1 a 6 meses.²

Su eficacia en el tratamiento de las cataratas no está establecida. Los ensayos clínicos incluyen un número insuficiente de pacientes, son de corta

Tabla 1.- Problemas de seguridad de medicamentos detectados con la tarjeta amarilla.

fármaco	reacción
bendazac (Bendalina [®])	hepatotoxicidad
Biostar [®] (crema)	quemaduras
bismuto (Mabogastrol [®])	encefalopatía
cefazolina+cefazolina-dibencilamina (Daren [®])	lesiones en el punto de aplicación
ciclofeno (Uriartril [®])	hepatotoxicidad
cinapacida (Arteripax [®] , Vasolande [®])	agranulocitosis
cinaricina (Diclamina [®] , Stugeron [®] y otros)	parkinsonismo, temblor
citolona (Mucorex [®] y otros)	alteraciones del gusto
cleboprida (Clanzol [®] , Cleboril [®] y otros)	riesgo de distonía aguda elevado
droxicam (Drogelon [®] , Ferpan [®] , Ombolan [®])	hepatotoxicidad
flunaricina (Flurpax [®] , Sibelium [®] y otros)	parkinsonismo, temblor, depresión
gangliósidos (Nevrotal [®])	síndrome de Guillain-Barré y otras polirradiculoneuropatías agudas
glafenina (Glifanan [®] , Osodent [®] y otros)	hipersensibilidad, hepatotoxicidad
metasilicato de aluminio y magnesio (Alyma [®])	poliuria, disuria

duración y presentan otras deficiencias metodológicas. Esto, junto con su hepatotoxicidad, le confiere una relación beneficio-riesgo pobre.

La CNF propuso incluir en el prospecto las dudas sobre su eficacia en el tratamiento de las cataratas, así como solicitar al laboratorio fabricante la realización de un ensayo clínico para evaluar su eficacia. No se sabe si se ha realizado tal ensayo clínico. Es evidente además que estas medidas son insuficientes desde un punto de vista sanitario.

Hepatotoxicidad por ciclofeno (Uriartril[®])

El ciclofeno es un analgésico-antipirético utilizado en el tratamiento de la gota, porque tiene efecto uricosúrico. Actualmente sólo está comercializado en 6 países, entre ellos España, debido a que con cierta frecuencia da lugar a efectos indeseables hepáticos graves. Se han registrado 8 episodios de hepatitis en enfermos tratados con este fármaco, 2 de desenlace mortal.

El laboratorio, por iniciativa propia, lo inmovilizó cautelarmente en octubre de 1990 y unas semanas después la CNF recomendó su retirada definitiva del mercado.

Agranulocitosis por cinapacida (Arteripax[®], Vasolande[®])

La cinapacida es un derivado piperacínico, utilizado como vasodilatador cerebral, de eficacia no demostrada y con un perfil de seguridad muy poco conocido.³ En nuestro centro registramos 6 casos de agranulocitosis. En colaboración con los Servicios hospitalarios de Hematología de una área de 4.200.000 habitantes, calculamos que el riesgo de agranulocitosis por cinapacida sería de 0,07% a 1,1% de los enfermos tratados.⁴

Dada la pobre relación beneficio-riesgo de este medicamento, la CNF recomendó su retirada del mercado en 1988. Fue retirado unos meses después.

Síndrome extrapiramidal y depresión por cinaricina y flunaricina (Diclamina[®], Stugeron[®], Flurpax[®], Sibelium[®] y otros)

Actualmente se conoce bien el riesgo de efectos extrapiramidales (temblor y parkinsonismo) y de depresión producidos por cinaricina y por flunaricina. La seguridad de la cinaricina y de la flunaricina ya se ha tratado en este boletín.^{5,6}

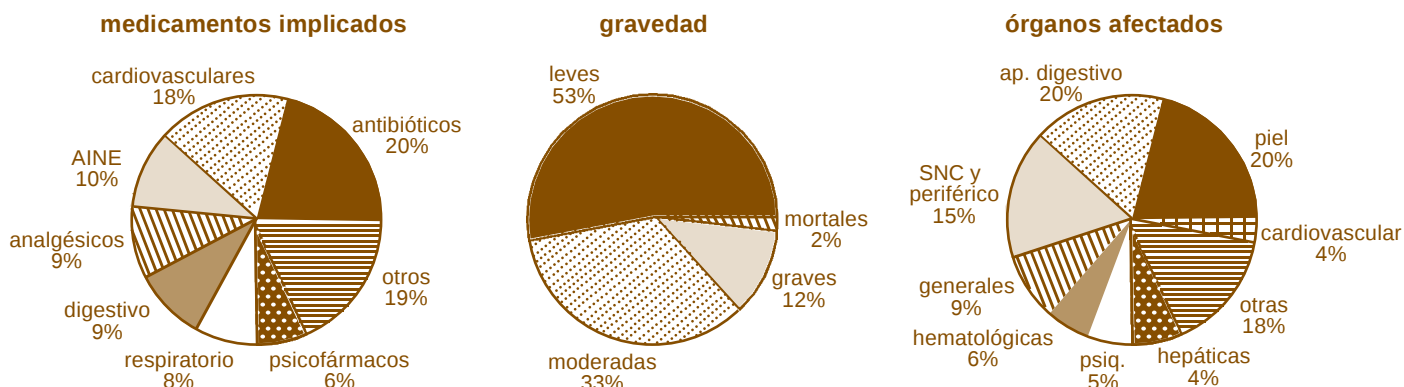


Figura 1. Datos generales referentes a 8.073 notificaciones que describen 14.246 efectos indeseables comunicados en Cataluña entre 1983 y 1991 (AINE: antiinflamatorios no esteroideos); (psiq: psiquiátricas).

La base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia contiene actualmente 231 notificaciones referentes a cinaricina y 107 a flunaricina. De éstas 338 notificaciones, 223 describen síntomas extrapiramidales y/o depresión: la cinaricina se había administrado a 165 enfermos, la flunaricina a 51; 7 recibían ambos fármacos. Un 70 % de los pacientes con parkinsonismo mejoró al dejar el tratamiento y en alguno de ellos los síntomas reaparecieron cuando se volvió a administrar el fármaco sospechoso. La relación beneficio-riesgo del tratamiento con cinaricina y flunaricina ha sido motivo de debate en 4 sesiones de la CNF. Finalmente, en 1989, la Comisión reconoció que cinaricina y flunaricina podían producir efectivamente estos efectos indeseables, pero se limitó simplemente a recomendar a la DGFP las siguientes modificaciones de los prospectos de las especialidades que las contienen: (1) para la cinaricina, suprimir que «mejora la sintomatología de pérdida de memoria y trastornos del sueño»; (2) suprimir, entre las indicaciones, «el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia arterial cerebral y periférica incluyendo la claudicación intermitente, dolor en reposo y trastornos vasoespásticos (por ejemplo, enfermedad de Raynaud); (3) incluir que «en tratamientos prolongados puede aparecer sintomatología extrapiramidal (parkinsonismo, discinesias, acatisia, etc.)», y (4) en el prospecto de la flunaricina, añadir que puede producir depresión.

Desde que se describieron estos efectos indeseables, en 1986, el consumo de cinaricina ha disminuido aproximadamente en un 45%. A pesar de ello, seguimos recibiendo notificaciones que describen casos de efectos extrapiramidales y depresión atribuibles a cinaricina y flunaricina.

Alteraciones del gusto por citiolona (Mucorex^R y otros)

En España la citiolona es un supuesto mucolítico. No hay datos que demuestren su eficacia. En números anteriores del *Butlletí Groc* se han comentado las alteraciones del gusto⁷ y la seguridad de la citiolona.⁸ Hasta ahora se han recibido 53 notificaciones, de las que 10 describen episodios de hipogeusia o ageusia.

La seguridad de la citiolona todavía no se ha tratado en la CNF.

Distonías agudas por cleboprida (Clanzol^R, Cleboril^R y otros)

Las reacciones de distonía aguda son efectos indeseables bien conocidos de los antagonistas dopaminérgicos. La cleboprida es una ortopramida (análoga de la metoclopramida) utilizada sobre todo como antiemético. Con los datos recogidos mediante la tarjeta amarilla, se observó que el riesgo de distonías agudas era unas 4 veces más elevado con cleboprida que con metoclopramida.¹

Tras los correspondientes debates, en 1987 la CNF no recomendó ninguna acción. Posteriormente, el laboratorio fabricante, por iniciativa propia, modificó las presentaciones del fármaco, sobre todo las pediátricas, de manera que ahora se recomiendan dosis más bajas, cuya eficacia no está demostrada.

Hepatotoxicidad por droxicam (Drogelon^R, Ferpan^R, Ombolan^R)

El droxicam es un nuevo antiinflamatorio no esteroide (AINE) comercializado a mediados de 1990. En realidad es un profármaco del piroxicam, que se hidroliza espontáneamente en la luz intestinal y se absorbe como piroxicam. Hasta ahora se han recibido 59 notificaciones referentes a droxicam. De éstas, 19 (32%) describen cuadros de hepatotoxicidad, sobre todo de tipo colostásico. El riesgo de hepatotoxicidad por AINE es conocido. Sin embargo, llama la atención la proporción elevada de casos asociados con droxicam. Así por ejemplo, hasta ahora se han recibido 358 notificaciones referentes a piroxicam, de las que sólo 8 (2,2%) describen cuadros de hepatotoxicidad.

A finales de 1991 la CNF recomendó que el principal laboratorio fabricante realizara estudios de toxicidad hepática aguda y subaguda en determinados modelos experimentales que compararan piroxicam y droxicam, así como la realización de un estudio epidemiológico, cuyo diseño está pendiente de determinar.

Polirradiculoneuropatías por gangliósidos (Nevrotal^R)

En el tercer *Butlletí Groc* de 1990⁹ informábamos de la posible asociación entre el uso de gangliósidos de corteza cerebral bovina y la aparición de síndrome de Guillain-Barré, a raíz de la detección de 2 casos en España y 6 en Alemania. Las autoridades sanitarias alemanas habían decidido la suspensión temporal de la licencia de comercialización de los gangliósidos por este motivo. Hasta ahora se han notificado 17 casos de síndrome de Guillain-Barré o polineuropatía motora aguda en pacientes previamente expuestos a gangliósidos.

El principal problema de los gangliósidos es que todavía no se ha demostrado su eficacia en las indicaciones en las que se propone su empleo.

La seguridad de los gangliósidos se ha debatido en 5 sesiones de la CNF. En su última reunión, la Comisión propuso su retirada del mercado. En el momento de escribir este Boletín no se conoce qué hará la DGFP.

Hepatotoxicidad e hipersensibilidad por glafenina (Glifanan^R, Osodent^R y otros)

La glafenina es un analgésico que se había consumido ampliamente en algunos países europeos (Holanda, Francia y Bélgica). Produce reacciones de hepatotoxicidad (en algunos casos con necrosis e insuficiencia hepática), nefrotoxicidad e hipersensibilidad (shock anafiláctico). En España, donde su uso ha sido limitado, hemos recibido 5 notificaciones de hepatotoxicidad (una de ellas mortal), 5 de shock anafiláctico y una de insuficiencia renal aguda.¹⁰

La glafenina fue retirada del mercado en primer lugar en Bélgica. A finales de 1991 el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Comunidad Europea recomendó su retirada y en enero de 1992 también se retiró en España.

Poliuria/disuria por metasilicato de aluminio y magnesio (Alyma^R)

El metasilicato de aluminio y magnesio es un antiácido comercializado en diversos países. En España se encuentra en 10 especialidades farmacéuticas. Una de ellas –Alyma^R sobres– se presenta en forma de sobres con 4 g de este producto, y es la que contenía mayor cantidad de principio activo. Se han recibido 9 notificaciones de disuria y polaquiuria. Siete pacientes tomaban Alyma^R sobres, otro tomaba comprimidos (1 g de metasilicato de Al y Mg) y otro sobres y comprimidos. Esta reacción no se había descrito con ningún otro antiácido.

En junio de 1988 la CNF recomendó reducir la cantidad por sobre y realizar un estudio de farmacovigilancia. De momento no se sabe nada de este estudio.

Conclusiones

El Sistema Español de Farmacovigilancia ha detectado efectos indeseables previamente desconocidos o muy poco conocidos. Para algunos fármacos (bendazac, cinepacida, cinaricina, citiolona, flunaricina, gangliósidos) no sólo no se conocían ciertos efectos indeseables, sino que tampoco se había demostrado su eficacia en sus indicaciones más frecuentes. Otros ya habían sido objeto de regulación en otros países a causa de su toxicidad (bismuto, cincofeno, gangliósidos, glafenina) y en algunos casos la identificación entre nosotros de problemas ya conocidos en otros países ha conducido a su retirada del mercado (sales insolubles de bismuto y cincofeno). Estos ejemplos de aplicaciones de programas como el de la tarjeta amarilla ponen de relieve que su utilidad sería nula sin la colaboración desinteresada de los profesionales sanitarios.

Referencias

1. Anónimo. *Butll Inf Ter ICS* 1988; 4:19-24.
2. Anónimo. *Butll Groc* 1991; 4:5-6.
3. Anónimo. *Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos. Tarjeta Amarilla. Boletín Informativo* 1987; 10:2-8.
4. Laporte JR, Capellà D, Juan J. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:387-8.
5. Anónimo. *Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos. Tarjeta Amarilla. Boletín Informativo* 1986; 7:2-8.
6. Anónimo. *Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos. Tarjeta Amarilla. Boletín Informativo* 1987; 11:2-3.
7. Anónimo. *Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos. Tarjeta Amarilla. Boletín Informativo* 1987; 11:6-7.
8. Anónimo. *Butll Groc* 1990; 3:2-3.
9. Anónimo. *Butll Groc* 1990; 3:12.
10. Anónimo. *Butll Groc* 1991; 4:6-8.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU 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 publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.500 ptas; extranjero 15 \$. 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.