

La tarjeta amarilla en Cataluña en 1993

Periódicamente hemos ido publicando los resultados obtenidos en el programa de la Tarjeta Amarilla, para dar a conocer tanto la evolución del flujo de notificaciones como la detección de nuevas asociaciones entre fármacos y reacciones adversas. En numerosas ocasiones estos resultados han originado una intervención de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia. En 1993 se cumplieron 11 años de la Tarjeta Amarilla en Cataluña. En este número presentamos un análisis de los resultados obtenidos durante este año.

Tasa de notificación

Durante el período comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 1993, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se recibieron 839 notificaciones de sospechas de reacciones

adversas. En el momento de redactar este boletín se han evaluado y procesado 817, 14 fueron anuladas (porque la misma notificación llegó a nuestro centro por vías diferentes) y en 8 casos todavía falta completar la información. Casi la mitad (391; 48%) proceden de las tarjetas incluidas en el talonario de recetas del *Servei Català de la Salut*, 76 (9%) son reacciones adversas publicadas en revistas médicas locales, 47 (6%) provienen de un programa específico de la *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* y 14 (2%) se han originado a partir de programas específicos de farmacovigilancia (como el Estudio sobre la Agranulocitosis y la Anemia Aplásica). El resto (289; 35%) son tarjetas amarillas distribuidas por correo directamente a vuestros domicilios o direcciones profesionales.

De las 680 notificaciones "espontáneas" originadas en Cataluña, 420 (62%) proceden de las comar-

Tabla 1.- Tasas de notificación según sexo, edad y provincia (los datos de población se han extraído del *Cens de Població de 1991 de l'Institut d'Estadística de Catalunya*, Vol. 3, Barcelona; Generalitat de Catalunya, 1992).

edad años	Barcelona		Girona		Lleida		Tarragona		total	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
0-9	0,06	0,03	0,03	0,00	0,06	0,06	0,10	0,13	0,06	0,04
10-19	0,02	0,03	0,02	0,05	0,15	0,16	0,07	0,05	0,03	0,04
20-29	0,05	0,05	0,05	0,20	0,04	0,04	0,03	0,07	0,04	0,08
30-39	0,04	0,07	0,16	0,24	0,04	0,29	0,10	0,32	0,06	0,13
40-49	0,10	0,09	0,32	0,16	0,05	0,15	0,09	0,37	0,11	0,13
50-59	0,11	0,15	0,26	0,22	0,05	0,15	0,29	0,45	0,14	0,18
60-69	0,17	0,28	0,11	0,62	0,28	0,26	0,17	0,53	0,17	0,33
70-79	0,32	0,26	0,06	0,84	0,07	0,49	0,12	0,23	0,12	0,37
≥ 80	0,15	0,18	0,00	0,73	0,00	0,12	0,30	0,62	0,10	0,27
total	0,07	0,12	0,12	0,28	0,09	0,19	0,11	0,27	0,08	0,27

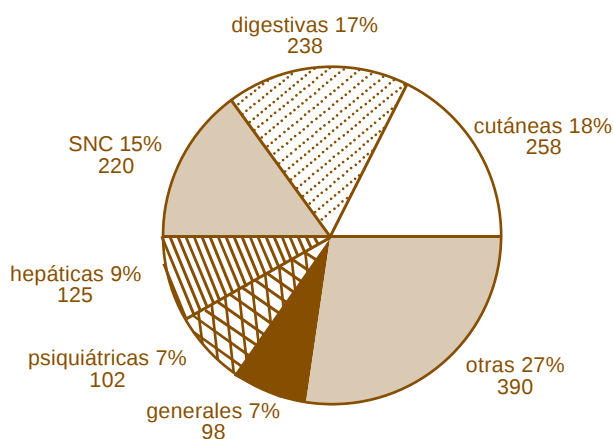


Figura 1. Distribución de las reacciones adversas notificadas, por órganos y sistemas (n=1431 reacciones).

cas de Barcelona, 110 (16%) de las de Girona, 102 (15%) de las de Tarragona y 48 (7%) de las de Lleida.

En la tabla 1 se indican las tasas de notificación por 1.000 habitantes, según la edad y el sexo y también según la provincia de origen. La tasa global de notificación fue de 0,12 por 1.000 habitantes. En general se notificaron más reacciones adversas en mujeres que en hombres. Por otro lado, el análisis por provincias muestra que la tasa de notificación es ligeramente más baja en Barcelona. La proporción de notificaciones enviadas desde cada provincia se ha ido manteniendo aproximadamente constante desde 1983; con pequeñas oscilaciones que podrían explicarse por factores muy diversos. En cualquier caso, el número absoluto de notificaciones recibidas ha seguido un curso oscilante pero con tendencia ascendente, con un pico en 1991, cuando se empezó a incorporar una tarjeta amarilla en cada talonario de recetas del *Servei Català de la Salut*.

Descripción general

Un 63% de las notificaciones recibidas en 1993 (517) hacían referencia a mujeres y un 36% a hombres (294) (en 6 casos se desconoce el sexo). La mediana de edad de los 817 pacientes que fueron objeto de notificación fue de 55 años (moda=70; mínimo 0, máximo 90).

Las 817 tarjetas amarillas recibidas describen 1.431 reacciones adversas. En la figura 1 se representa la distribución según los órganos y sistemas afectados. Los tres primeros son piel y anejos cutáneos (258 reacciones, 18%), aparato digestivo (238 reacciones, 17%) y sistema nervioso central y periférico (220 reacciones, 15%). Esta distribución concuerda con la del resto de reacciones de la base de datos y con las obtenidas en otros países. Es interesante señalar que los efectos indeseables hepáticos ocupan el cuarto lugar (125 reacciones; 9%). Entre las reacciones más notificadas hay 110 erupciones cutáneas, 60 casos de prurito, 48 de diarrea, 46 de urticaria y 39 de cefalea.

Se han implicado 942 fármacos como posibles productores de las 1.431 reacciones adversas. En la tabla 2 se presenta la distribución según el grupo terapéutico del que forman parte. Los tres grupos implicados con mayor frecuencia han sido los antiinfecciosos y vacunas (165; 18%), los analgésicos y antiinflamatorios no esteroides (160; 17%) y los fármacos activos sobre el aparato cardiovascular (158; 17%). Los principios activos implicados con mayor frecuencia han sido enalapril (en 24 notificaciones), la combinación a dosis fijas de amoxicilina y ácido clavulánico (21), diclofenac (21), droxicam (19) y aceclofenac (18).

En 725 notificaciones (89%) el paciente se recuperó de la reacción adversa; en 30 casos (4%) no

Tabla 2.- Distribución de los fármacos sospechosos de haber provocado las reacciones adversas notificadas, por grupo terapéutico.

grupo terapéutico	n	(%)
antiinfecciosos y vacunas	165	(17,6)
analgésicos y antiinflamatorios	160	(16,9)
aparato cardiovascular	158	(16,8)
psicofármacos	79	(8,4)
aparato digestivo	68	(7,2)
aparato respiratorio	58	(6,2)
sangre y órganos hematopoyéticos	51	(5,4)
aparato genitourinario	23	(2,4)
hormonas no sexuales	21	(2,2)
otros	159	(16,9)
total	942	(100)

se había recuperado en el momento de evaluar la notificación; en 2 casos (0,2%) se recuperó, pero sufrió secuelas (cicatrices cutáneas por rascado y lesión hepática irreversible que motivó trasplante) y en 10 casos (1%) falleció. El desenlace de la reacción se desconoce en 50 casos (6%).

En la tabla 3 se resumen las 10 reacciones con desenlace mortal. Dos terceras partes de las notificaciones recibidas (541; 66%) describían reacciones consideradas leves; 200 (24%) hacían referencia a reacciones de gravedad moderada (que suponen baja laboral o escolar o bien ingreso hospitalario) y 66 (8%) a reacciones que pusieron en peligro la vida del enfermo.

Para poder definir mejor la relación entre el fármaco y la reacción adversa, en la tarea habitual de evaluación de la tarjeta amarilla valoramos si se cumple una secuencia temporal plausible entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción, si el cuadro mejora después de retirar el fármaco, si ha habido reexposición, si hay alguna causa alternativa que pueda explicar en parte la aparición de la reacción y el conocimiento previo sobre la asociación fármaco - reacción. En más del 99% de las notificaciones recibidas (814) la secuencia temporal era compatible con la apari-

ción de la reacción; en un 89% de los casos (730) la reacción mejoró tras retirar el fármaco; en 51 casos (6%) hubo reexposición positiva y en 690 (84%) se consideró que no había ninguna causa alternativa que explicara total o parcialmente la reacción adversa. Respecto al conocimiento previo de las reacciones notificadas, hay que destacar que 79 notificaciones (10%) describían reacciones previamente desconocidas para el fármaco sospechoso. El descubrimiento de efectos indeseables previamente desconocidos es uno de los objetivos principales del Programa.

Nuevas asociaciones fármaco - reacción

De las 79 notificaciones que describen reacciones previamente desconocidas para el fármaco considerado como sospechoso, en la tabla 4 incluimos algunas de ellas, bien porque hacen referencia a fármacos de comercialización reciente, o bien porque son reacciones especialmente graves. Destacan cuatro pacientes que desarrollaron una vasculitis alérgica mientras tomaban aceclofenaco, tres recién nacidos con persistencia del ductus arterioso que habían sido expuestos *in utero* a metamizol y una leucopenia en un paciente tratado con fluoxetina.

Tabla 3.- Reacciones adversas de desenlace mortal notificadas en 1993.

edad / sexo	fármacos sospechosos	reacción adversa	observaciones
60 / H	rifampicina + isoniácida + piracinamida	hepatitis	serología negativa
6 días / H	metamizol	persistencia del ductus arterioso	el fármaco se administró a la madre 3 días antes del parto
0 días / M	piroxicam + diclofenac	persistencia del ductus arterioso	los fármacos se administraron a la madre antes del parto
67 / M	probucol + furosemida ¹	fibrilación ventricular	se descartó patología coronaria en la necropsia
57 / H	metamizol ²	agranulocitosis	enfermo HIV+
86 / M	meprobamato ²	anemia aplásica	
33 / M	metamizol ²	agranulocitosis	
52 / H	vasopresina	necrosis muscular, mioglobinuria, necrosis cutánea	
34 / H	isotretinoína	accidente vascular cerebral	no hay datos sobre posibles causas alternativas
82 / M	cefonicida	pancitopenia	

¹ Los dos fármacos actuaron posiblemente en interacción.

² Procede del Estudio sobre la Agranulocitosis y la Anemia Aplásica.

Tabla 4.- Algunas de las reacciones adversas previamente desconocidas.

fármaco	reacción	n
aceclofenaco	vasculitis alérgica	4
metamizol	persistencia del ductus arterioso	3
propranolol	ictus isquémico y hemianopsia homónima	2
enalapril	anemia hemolítica	1
omeprazol	disminución de la líbido	1
lovastatina	impotencia	1
simvastatina	impotencia	1
tenoxicam	sordera	1
fluoxetina	leucopenia	1
fenfluramina	diplopia	1
salmeterol	vértigo	1
calcitonina	epistaxis	2

Conclusiones

Un de los principales objetivos de la notificación de sospechas de efectos indeseables con la tarjeta amarilla es la detección precoz de efectos indeseables previamente desconocidos, de los medicamentos, sobre todo de los de comercialización más reciente. Es preciso tener siempre en cuenta la posible etiología farmacológica de casi todos los síntomas y enfermedades y es conveniente notificar los casos de interés mediante la tarjeta amarilla. Los casos más interesantes son los que se refieren a fármacos de reciente introducción en terapéutica, a efectos indeseables graves o potencialmente graves y también a los desconocidos hasta ahora. Su notificación es de gran utilidad para conocer mejor el perfil de efectos indeseables de cada fármaco y, en consecuencia, reducir la yatrogenia.

Fe de erratas

En el *Butlletí Groc* 1993; 6:15, párrafo 4º decía:

“Según su estructura química, los macrólidos se han dividido en dos grupos: los derivados con 14 carbonos en el anillo (eritromicina) y los derivados con un anillo de 16 carbonos (josamicina y espiramicina, entre los más antiguos, y azitromicina, claritromicina, miocamicina y roxitromicina entre los más recientes).”

y debe decir:

“Según su estructura química los macrólidos se han dividido en tres grupos: los derivados con 14 átomos en su anillo (eritromicina, roxitromicina y claritromicina), los derivados con un anillo de 15 átomos (azitromicina) y los derivados con un anillo de 16 átomos (josamicina y espiramicina entre los más antiguos y miocamicina entre los más recientes).”

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. HU 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, 1.800 ptas; extranjero 13 \$. 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, comuniquen-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.