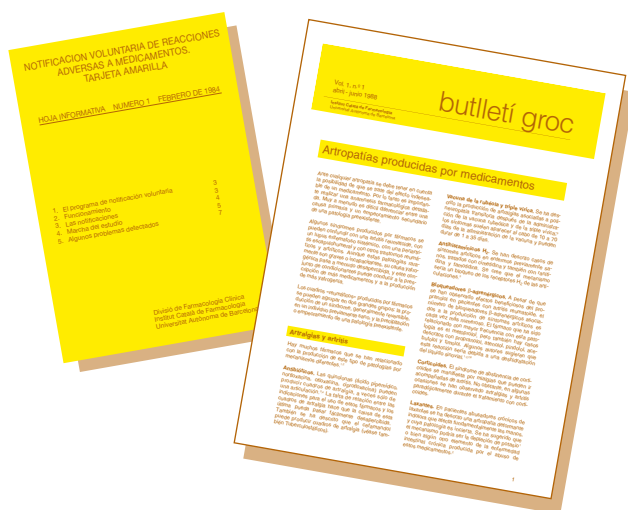




bg

20 años de Butlletí Groc: nuevos retos en farmacovigilancia

En Cataluña la Tarjeta Amarilla se inició a finales de 1979. Desde el inicio (1984) habíamos publicado una hoja informativa trimestral (véase la figura). Esta hoja se convirtió en el Butlletí Groc en 1988.¹ En estos veinte años el panorama de la farmacovigilancia ha cambiado mucho. En este número revisamos y comentamos estos cambios, así como los nuevos retos que plantean.



Ha cambiado el consumo de medicamentos

En los últimos 25 años, **la oferta de medicamentos ha cambiado radicalmente**. En los años ochenta en España la regulación de medicamentos era caótica: los de eficacia demostrada no eran ni un 40% de los consumidos;² más de la mitad de los medicamentos disponibles eran combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos, muy a menudo irracionales (por ej., jarabes con más de un antibiótico más un corticoide, más un supuesto antitussígeno y un analgésico, propuestos para “cuadros respiratorios agudos”; combinaciones de psicofármacos, etc.). Se aprobaban muchos productos sin

pruebas de eficacia clínica, a menudo sin ni tan sólo efecto farmacológico (recordemos vasodilatadores cerebrales, hepatoprotectores, protectores capilares, estimulantes cardíacos, supuestos antiespasmódicos que ni tan sólo se absorbían por vía oral, coenzimas, etc.).³

Hasta 1980, año de publicación de la 1ª edición del *Índex Farmacològic*, no había ninguna fuente de información independiente sobre medicamentos. Apenas había legislación sobre ensayos clínicos. La farmacovigilancia era desconocida casi para todos: en octubre de 1982 el “Servicio de Farmacovigilancia” del Ministerio de Sanidad se dedicaba exclusivamente a inspeccionar farmacias (farmaco-vigilancia)! La Tarjeta Amarilla se había iniciado en Cataluña a finales de 1979. En seguida empezamos a comprobar que los fármacos ineficaces no son placebos,⁴ porque no están desprovistos de efectos indeseados, que a veces son graves (véase el Cuadro 1).

En los últimos años, la aplicación a escala global de legislaciones protectoras de las patentes sobre medicamentos, la armonización internacional de la regulación de medicamentos (y en particular la entrada de España en la CEE), han determinado una importante modificación de la oferta y el consumo de medicamentos: se ha modernizado la regulación del mercado farmacéutico, y sobre todo se ha estimulado el registro y la promoción comercial de medicamentos con “pruebas” de eficacia obtenidas en ensayos clínicos. En España, estos nuevos productos, comercializados en exclusiva (o bajo licencia) por protección de patente, han tenido precios sensiblemente más altos que los anteriormente existentes, y eso ha determinado que hayan sido objeto de una promoción más intensa y hayan pasado a ocupar los primeros lugares (en gasto) en el sistema de salud. Todo ello ha determinado cambios profundos y aparentemente positivos en el consumo.

Cuadro 1. Efectos indeseados de medicamentos detectados o amplificados por Tarjeta Amarilla.

Señales que motivaron la **retirada** de medicamentos

- Agranulocitosis por **cinepacida**
- Hepatitis por **bendazac**
- Síndrome de Guillain-Barré por **gangliósidos**
- Hepatitis por **droxicam**
- Hipersensibilidad y hepatotoxicidad por **glafenina**
- Agranulocitosis por **piritildiona**
- Hepatotoxicidad por **ebrotidina**
- Rabdomiólisis por **cerivastatina**
- Hepatotoxicidad por **nimesulida**
- Hepatitis por **Exolise®** (extracto etanólico seco de té verde)
- Reacciones extrapiramidales y psiquiátricas por **veraliprida**

Señales que motivaron **cambios** en las condiciones de autorización

- Parkinsonismo y depresión por **cinaricina y flunaricina**
- Alteraciones del gusto por **citolona**
- Distonía aguda por **cleboprida**
- Infección tuberculosa por **infliximab**

Los cambios en el consumo también han sido consecuencia de los cambios en el sistema de salud. Los centros de salud se llamaban ambulatorios. Se atendía sobre todo patología aguda, que motivaba el uso de antibióticos y de medicamentos sintomáticos para cuadros autolimitados. Los antibióticos eran el grupo de medicamentos más consumido. Ahora, en los centros de salud se atienden sobre todo patología crónica y factores de riesgo crónicos, y el consumo está dominado por los medicamentos para prevención cardiovascular, protectores gastroduodenales y psicofármacos. Entre los medicamentos más consumidos a cargo del sistema de salud, había combinaciones irracionales (recordemos el Frenadol®, la Couldina®, el Bisolvon Compositum®, que todavía existen). El consumo cambiaba poco, o lo hacía lentamente (ahora cambia de manera mucho más rápida, porque el sistema de patentes así lo determina). En los años ochenta no había genéricos. Tampoco había ningún tipo de incentivo para prescribir o para evitar la prescripción de ciertos medicamentos.

Han cambiado los paradigmas terapéuticos

En estos 20 años hemos presenciado la aparición de medicamentos importantes como el ácido acetilsalicílico a dosis bajas para prevención cardiovascular, los IECA, las estatinas, los

antirretrovirales, los inhibidores de la bomba de protones, los inmunosupresores, o los anti-TNF para el tratamiento de la artritis reumatoide. También hemos presenciado cambios radicales de ciertas prácticas terapéuticas o preventivas, como por ejemplo el tratamiento farmacológico de la hipertensión “ligera”, la prevención secundaria del infarto de miocardio con ácido acetilsalicílico y bloqueadores β -adrenérgicos, el uso de estatinas, el tratamiento curativo de la úlcera gastroduodenal, el tratamiento prolongado de la depresión ligera, el tratamiento hormonal sustitutivo (THS), etc.

Evaluación de los efectos indeseados

Los efectos adversos de los medicamentos empeoran la calidad de vida de los pacientes, multiplican los ingresos, alargan la estancia hospitalaria y aumentan la mortalidad. Son causa de un 10-15% de los ingresos hospitalarios de urgencia y de un 10% de la patología visitada en atención primaria, y suponen una carga económica considerable para los sistemas de salud.⁵ En Estados Unidos serían la cuarta causa de mortalidad, después del infarto de miocardio, el accidente vascular cerebral y el cáncer, y por delante de la EPOC, la diabetes y los accidentes de tráfico.⁶ Afectan principalmente a las personas de edad avanzada,⁷ que son más susceptibles a los efectos indeseados que los jóvenes, que son precisamente las más polimedizadas y que, irónicamente, son las menos estudiadas en ensayos clínicos controlados: las mal llamadas “evidencias” se obtienen en pacientes que no son representativos de los futuros usuarios de los medicamentos.⁸

Casi 30 años de Tarjeta Amarilla

La notificación de los acontecimientos adversos sospechosos de haber sido inducidos por fármacos, sobre todo si son poco conocidos o si aquellos son de comercialización reciente, permite conocer mejor su perfil de toxicidad y contribuye a reducir los riesgos en la población. Tal como se comentaba anteriormente, la Tarjeta Amarilla ha detectado numerosos efectos adversos que eran desconocidos y ha sido la base de varias decisiones reguladoras tendentes a mejorar la seguridad del uso de los medicamentos. Desde 1983, en Cataluña hemos recibido más de 28.000 notificaciones de sospechas de efectos indeseados de medicamentos. Un 54% provenían de atención primaria y un 46% de hospitales. Estas notificaciones son incluidas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).

Además, la Tarjeta Amarilla desmiente concepciones sesgadas sobre la seguridad de los medicamentos: así por ejemplo, una recopilación de las primeras notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves por **rofecoxib** y **celecoxib** puso de manifiesto que los pacientes tratados eran de edad avanzada y con factores de riesgo de toxicidad digestiva, y no habrían sido incluidos en los ensayos clínicos con estos fármacos.⁹

También pone de relieve casos de mal uso de medicamentos. Por ejemplo, entre los primeros casos notificados de miopía aguda y glaucoma por **topiramato**, en todas las notificaciones en las que se conocía la indicación del topiramato, ésta era una indicación no aprobada.¹⁰ La promoción y el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas implica un riesgo de efectos adversos graves a expensas de una relación beneficio/riesgo desfavorable.

La notificación espontánea genera información y conocimiento, y no sería posible sin la participación desinteresada de los profesionales sanitarios. Agradecemos sinceramente la colaboración de los miles de profesionales que han notificado sospechas de efectos indeseados.

Cambia el uso de medicamentos, cambian los interrogantes

La Tarjeta Amarilla ha identificado numerosos problemas que no conocíamos, y ha generado y sigue generando conocimiento sobre otros que eran poco conocidos. Pero no ha puesto de relieve una gran parte de la patología inducida por los medicamentos.

Así por ejemplo, en los últimos años hemos sabido que el **THS** ha producido decenas de miles de **cáncer de mama** en Europa,¹¹ que otros antiinflamatorios no esteroideos (**AINE**) aparte

del rofecoxib, se asocian a un **riesgo cardiovascular** significativo,¹² que en personas de edad avanzada que reciben antidepresivos **ISRS** el riesgo de **caída y fractura** de pelvis se duplica,¹³ que estos mismos fármacos son causa frecuente de **hiponatremia**,¹⁴ que las **benzodiacepinas** y **otros psicofármacos** incrementan el riesgo de **accidentes de tráfico**, y que determinados **AINE** incrementan exageradamente el riesgo de **hemorragia gastrointestinal** (véase el Cuadro 2).

Por otra parte, los metanálisis de ensayos clínicos han confirmado el riesgo de **cáncer de mama**, infarto de miocardio, enfermedad tromboembólica e ictus asociado a **THS**,¹⁵ el riesgo de **IAM** asociado a **rofecoxib**,¹⁶ el incremento de la **mortalidad** asociado a **epoetinas**,¹⁷ y han descubierto que los **ISRS** se asocian a riesgo de **suicidio** en niños y adolescentes¹⁸ y quizá también en adultos, por lo menos la **paroxetina**,¹⁹ y que la **rosiglitazona** incrementa el riesgo de **infarto de miocardio** y la mortalidad cardiovascular.²⁰

Un **infarto de miocardio** en un paciente que ha tomado **diclofenac**, un **cáncer de mama** en una usuaria de **THS**, la **muerte** por descompensación cardiovascular de un enfermo renal tratado con **epoetina**, un **infarto** en un diabético tratado con **rosiglitazona**, o incluso un **suicidio** en un adolescente que toma **paroxetina**, son casos poco susceptibles de ser notificados en una Tarjeta Amarilla. Son patologías tan comunes y medicamentos de uso tan amplio, que no llaman especialmente la atención y no suelen desencadenar una sospecha de relación causal. Y sin embargo, son patologías yatrogénicas muy frecuentes, si atendemos a los resultados de estudios observacionales y de metanálisis de ensayos clínicos. Por este motivo, hay que complementar la Tarjeta Amarilla con otros sistemas de vigilancia. Estos sistemas no sólo deberían confirmar o desmentir la seguridad de los nuevos fármacos (una cuestión que nos interesa, pero secundariamente), sino sobre

Cuadro 2. Varios estudios observacionales han puesto de relieve que:

- En Cataluña, los **AINE** son causantes de más de 1.000 casos al año de hemorragia digestiva grave, y los antiagregantes plaquetarios de entre 300 y 400 casos (de un 30% en los mayores de 80 años).¹
- Cada año, unas decenas de casos de muerte por infarto de miocardio en Cataluña serían atribuibles a **diclofenac**.
- En la práctica clínica habitual, los **anticoagulantes orales** dan lugar a hemorragia grave o mortal en un 4-5% de los menores de 80 años, y en un 12% de los de 80 años o más.² En Cataluña hay entre 70.000 y 110.000 usuarios de acenocumarol.
- Los **antidepresivos ISRS** aumentan el riesgo de suicidio en niños y posiblemente en adultos. Se calcula que en Cataluña se realizan 6.000 recetas anuales para niños y adolescentes.

1 Anónimo. 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>

todo confirmar la relación beneficio/riesgo de los nuevos fármacos en la práctica habitual. Deberían contribuir a ayudar al clínico y al conjunto del sistema de salud a seleccionar los tratamientos que considere más adecuados, sobre la base de su eficacia, efectos indeseados, costes y comodidad en la práctica.

En resumen, en los últimos años se han descrito nuevos efectos indeseados de medicamentos con fuerte impacto de salud pública a través de estudios observacionales y de metanálisis de ensayos clínicos. Eso confirma que es necesario complementar la Tarjeta Amarilla con estudios observacionales, metanálisis de ensayos clínicos y seguimiento de pacientes de alto riesgo y de los tratados con medicamentos nuevos. Además, será necesario prestar especial atención al sesgo de publicación de los estudios observacionales, y diseñar y aplicar medidas para limitarlo o evitarlo.

Conclusiones

La Tarjeta Amarilla ha detectado numerosos efectos adversos que han motivado decisiones reguladoras, en algunos casos incluso la retirada del medicamento implicado del mercado. Recientemente, los estudios observacionales, así como el análisis y el metanálisis cuidadosos de los resultados de los ensayos clínicos publicados y no publicados, han identificado problemas con fuerte impacto sanitario. La nueva situación exige un fortalecimiento de los sistemas, así como la aplicación de nuevos métodos. Sólo con una investigación clínica más orientada a los pacientes, hecha en el ámbito donde reciben realmente los medicamentos, se podrán aclarar las ventajas e inconvenientes de las opciones terapéuticas disponibles, y se podrá potenciar la contribución de los prescriptores y otros profesionales para ofrecer a los pacientes la mejor atención posible.

Bibliografía

1. Anónimo. 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. Anónimo. 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. Anónimo. Butll Inf Ter Departament de Sanitat i Seguretat Social 2001;13:39-44.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT131001.pdf>
8. Anónimo. 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, García 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. Anónimo. 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. Anónimo. Butll Groc 2005;18:1-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg181.05c.pdf>
17. Anónimo. 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. Anónimo. Butll Groc 2007;20:13-16.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg204.07c.pdf>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité 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 es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve 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 autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50€; extranjero 18,75\$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.