

# R.A.M.

## Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 1 N.º 1

Mayo 1.993

## Indice

- 1.- KETOROLACO: UN ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO COMO LOS DEMAS
- 2.- QUINOLONAS Y TRASTORNOS MUSCULOESQUELETICOS: REVISION
- 3.- DERIVADOS DE PROTEINAS HETEROLOGAS
- 4.- REACCIONES ADVERSAS COMUNICADAS AL CENTRO
- 5.- NOTAS DE LA COMISION NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
- 6.- NOTICIAS BREVES: GANGLIOSIDOS, CENTOXIN
- 7.- DETECCION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### 1.- KETOROLACO: UN ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO COMO LOS DEMAS

El ketorolaco es un fármaco del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) comercializado a partir de 1990 e introducido en España en octubre de 1991. Se ha presentado como un medicamento con gran eficacia analgésica y actividad antiinflamatoria moderada. Las indicaciones autorizadas en España son: 1.- Tratamiento, por vía oral, del dolor leve o moderado durante 1-2 semanas, con un período máximo de 8 semanas. 2.- Tratamiento, por vía parenteral, del dolor moderado o severo, un máximo de 5 días si se administra por vía intramuscular y un máximo de 2 días si se administra por vía intravenosa.

Ketorolaco actúa, como los demás AINEs, sobre la vía de la ciclooxigenasa inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas. No se ha comprobado que actúe a nivel central ni se ha demostrado que se una a receptores opioides.

En ensayos clínicos realizados sobre dolor postquirúrgico y postepisiotomía, con dosis única y múltiple, tanto por vía oral como parenteral, ha mostrado una eficacia similar a

derivados opiáceos en dosis comparables. Durante el dolor agudo postoperatorio, los estudios comparativos con otros AINEs y con paracetamol más codeína, también han mostrado una eficacia similar entre ambos.

Las reacciones adversas recogidas durante la fase de investigación fueron casi siempre de carácter leve o moderado. En 3 a 9% de los pacientes aparecieron síntomas gastrointestinales como náuseas, dispepsia y dolor abdominal y a nivel de sistema nervioso somnolencia. Con una incidencia entre 1 y 3% aparecieron diarrea, vértigo, cefalea, sudoración, edema y dolor en el lugar de inyección. Con una frecuencia menor del 1% pueden aparecer: úlcera péptica, anomalías hepáticas, estomatitis, vómitos, astenia, mialgia, vasodilatación, palidez, hipertensión, púrpura, disnea, asma, prurito, urticaria y oliguria.

En un estudio de 553 sujetos con dolor crónico, en tratamiento oral durante un año, se detectaron como eventos adversos más frecuentes dolor abdominal (12% de los casos),

Dirigir la correspondencia a:  
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.  
Departamento de Farmacología y Terapéutica.  
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.  
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.  
Fax: 315-00-75  
Tfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

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

dispepsia (11%) y náuseas (7%).

Después de 3 años de comercialización y utilización en la población general se ha generado un elevado número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a través de los sistemas de farmacovigilancia de distintos países, destacando el carácter moderado o grave de los efectos presentados. Dentro de las reacciones descritas sobresalen la hemorragia digestiva alta y la insuficiencia renal. Además, se ha notificado broncoespasmo severo, síndrome hemolítico urémico y anafilaxia, entre otras. Este espectro de reacciones adversas es semejante al descrito para fármacos del grupo de los AINEs al que pertenece. La Delegación Italiana del Comité de Farmacovigilancia Europeo informó en diciembre de 1.992 de 33 casos con desenlace mortal en pacientes tratados con ketorolaco.

A través del Sistema Español de Farmacovigilancia se han comunicado 92 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a ketorolaco, 51 de ellas fueron clasificadas con gravedad moderada-severa siendo mortal el desenlace en 7 casos (4 presentaron hemorragia gastrointestinal, 1 hemorragia gastrointestinal con insuficiencia renal y 2 shock anafiláctico).

Dentro de las reacciones moderadas-graves, la más frecuente fue la hemorragia gastrointestinal (26 casos). En 7 de estas notificaciones se administró simultáneamente otro AINE y en otras 3 el paciente estaba tratado además con teofilina, heparina de bajo peso molecular o pentoxifilina.

**Tabla 1. Reacciones adversas moderadas o graves por ketorolaco notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.**

<b>DIGESTIVAS</b>	<b>29</b>
Hemorragia Gastrointestinal	26
Perforación Gástrica	1
Pancreatitis	1
Diarrea	1
<b>OTRAS</b>	<b>22</b>
Shock anafiláctico	3
Edema Generalizado	2
Síncope	1
Mareos	2
Edema Facial	3
Púrpura	1
Edema de Laringe	1
Púrpura Trombocitopénica	1
Granulocitopenia	1
Insuficiencia Renal Aguda	3
Parestesias	1
Convulsiones	2
Amnesia	1

Los pacientes eran mayores de 65 años en un 70% de los casos, oscilando la edad entre 22 y 89 años. La mitad de los casos de hemorragia gastrointestinal aparecieron en los 3 primeros días de tratamiento, oscilando entre el primer día y el día 60. La indicación más frecuente en estas notificaciones fue la lumbalgia (9 casos), otras indicaciones fueron artritis aguda, artritis reumatoide, artrosis y distintos tipos de dolor.

Por los datos disponibles, el patrón de reacciones adversas descrito para el ketorolaco se ajusta al de otros AINEs y no parece que exista un mayor riesgo con ketorolaco que con el resto de ellos. Este elevado número de notificaciones ha hecho pensar en la posibilidad de que el patrón de uso de ketorolaco esté siendo distinto del que le corresponde como un AINE, y ha obligado a reflexionar sobre la información promocional difundida a los médicos, en la que se podía entender que ketorolaco se comportaba como un analgésico diferente del resto del grupo. Las notificaciones sugieren que en algunos casos las indicaciones de uso no han sido adecuadas y la duración de empleo del fármaco ha sido excesivamente prolongada.

A partir de la información recogida con los sistemas de farmacovigilancia, distintos organismos nacionales y europeos se están planteando la necesidad de revisar la seguridad del ketorolaco en las indicaciones autorizadas, así como la duración del tratamiento.

En Canadá la comunicación de 30 casos de hemorragia gastrointestinal, la mayoría en ancianos, con 6 casos mortales, ha llevado a las autoridades sanitarias a plantearse que, o bien el fármaco está siendo ampliamente prescrito o se está utilizando en personas de riesgo, y han enviado una carta a los médicos recomendando la limitación del tiempo de tratamiento, vigilar los síntomas de úlcera duodenal y evitar su uso en pacientes de riesgo.

También en este sentido la Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha tratado el tema en la última reunión de Marzo de 1.993 decidiendo en sus acuerdos provisionales: 1.- Revisar las indicaciones, ajustando a cada una el tiempo preciso de tratamiento. 2.- Elaborar una hoja informativa para los profesionales sanitarios. 3.- Analizar de nuevo el material promocional de las empresas que lo comercializan. 4.- Mantener la labor de farmacovigilancia para este fármaco.

Estas medidas ayudarán, si no a evitar los diferentes efectos adversos citados, sí al menos a que el profesional médico, conociendo más profundamente el medicamento, lo emplee sólo en las situaciones indicadas, con lo que la aparición de estos problemas, muchos de ellos graves, pueda equipararse con la del resto de los fármacos de su tipo.

Especialidades con ketorolaco en España:  
Tonum: 10 mg. ampollas y comprimidos. Droal: 10 mg ampollas y comprimidos; 30 mg. ampollas. Toradol: 10 mg. ampollas y comprimidos; 30 mg. ampollas.

## 2.- QUINOLONAS Y TRASTORNOS MUSCULOESQUELETICOS: REVISION

Las quinolonas son antiinfecciosos de amplio espectro que presentan una gran actividad frente a enterobacterias, otras bacterias gram-negativas y estafilococos, con la ventaja de que se pueden administrar por vía oral.

Durante el tratamiento con quinolonas pueden aparecer reacciones adversas en un 11 a 16'5% de los casos y hasta en un 3'5 a 4% de los pacientes tratados tuvo que suspenderse la medicación.

Los órganos afectados con más frecuencia son el aparato digestivo, la piel y el sistema nervioso central. Las reacciones de hipersensibilidad cutánea son raras pero debe suspenderse el tratamiento si aparecen. También debe plantearse su uso en pacientes con antecedentes de epilepsia. (PDR 1.993, Simon y col. 1.990).

Utilizando modelos animales en período de crecimiento todas las quinolonas estudiadas producen lesiones de las articulaciones diartrodiales mayores, existiendo una gran variabilidad según la especie animal o el fármaco. La histopatología se caracteriza por lesiones destructivas del cartílago con hipertrofia o necrosis de condrocitos, generalmente sin alteración de la membrana sinovial y algunas veces con desorganización de la placa epifisaria. La evolución suele ser favorable con recuperación funcional «ad integrum» después de 2-4 semanas de suspender el tratamiento. El mecanismo patogénico es desconocido. (Javiery col., 1.992).

En base a estos datos, las fluoroquinolonas están contraindicadas en niños, mujeres embarazadas y durante el período de lactancia. Por lo tanto, en niños sólo han sido utilizadas en aquellos casos en los que la relación beneficio/riesgo era favorable: infecciones severas en pacientes con fibrosis quística o leucemias agudas (Maggiolo y col., 1.990).

La primera descripción de una artralgia como posible efecto de las quinolonas se produjo en 1.972 con ácido nalidíxico.

En algunos estudios las artropatías por pefloxacinó en niños con fibrosis quística han aparecido hasta en el 14% de los casos, con una mayor incidencia durante el desarrollo puberal. Suele aparecer en los primeros 15 días de tratamiento (aunque puede variar entre 4 días y 4 meses), afecta una media de 4-5 articulaciones por paciente y se localiza principalmente en rodillas, aunque también en codos, tobillos y manos, es bilateral y simétrica. Clínicamente, el paciente presenta artralgias moderadas, a veces con impotencia funcional severa, con derrame aséptico de características mecánicas y sin alteraciones radiológicas. La evolución es favorable, desapareciendo como máximo en 3 meses después de la retirada del tratamiento; en raras ocasiones obliga a una suspensión prematura del fármaco (Pertuiset y col., 1.989).

Existen 2 casos comunicados de evolución crónica. Uno

de ellos presentaba artropatía destructiva poliarticular con alteraciones radiológicas sugestivas de necrosis epifisarias y lesiones del cartílago articular, que no revirtieron y necesitaron sustitución protésica (Chevalier y col., 1992). El otro paciente presentó una fijación de ambas rodillas que se recuperó con infiltración de corticoides.

Se han comunicado casos similares con ciprofloxacino, norfloxacino y raramente con ofloxacino. Además, ofloxacino ha sido bien tolerado por pacientes que previamente habían presentado artropatía por pefloxacinó (Pertuiset y col. 1.989).

Las manifestaciones musculoesqueléticas en adultos son principalmente tendinitis, artralgias y mialgias. La incidencia de artralgias es mayor en los pacientes que reciben tratamientos de más de 3 meses de duración (osteomielitis).

Todas las quinolonas pueden producir dolores musculares de predomino matinal de los cuatro miembros, principalmente de los inferiores, asociado o no a artralgias, esencialmente de las rodillas, sin signos clínicos objetivos ni alteraciones radiológicas, que raramente requieren la suspensión del tratamiento.

**Tabla 2. Sospechas de reacciones adversas musculoesqueléticas por quinolonas comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.**

	CIPROFLOXACINO	OFLOXACINO
Artralgia	8	2
Artritis	1	1
Mialgia	3	4
Artropatía	-	1
* Nº Notificaciones	11	6
Gravedad:		
- Leve	8	1
- Moderada	3	5

\* Cada Notificación puede presentar 1 o más síntomas

Las afectaciones periarticulares parecen más frecuentes en adultos con aparición de tendinitis, sobre todo aquiliana, generalmente bilateral, que en algunos casos evoluciona a rotura y se asocia a necrosis con elementos de neovascularización sin infiltración celular. Las tendinopatías son más frecuentes en sujetos de edad avanzada, y suelen relacionarse con pefloxacinó, aunque también se han descrito

con ciprofloxacino y norfloxacino (Ribard y col., 1.992).

## BIBLIOGRAFIA:

- Chevalier X., Albengres E., Voisin M.C., Tillement J.P. y Larget-Piet B. A case of destructive polyarthropathy in a 17-year-old youth following pefloxacin treatment. *Drug Safety*. 1.992; 7: 310-314.

- Javier R. M., Sibilia J., Kuntz J.L. y Asch L. Effets indésirables rhumatologiques des quinolones. *Sem. Hop.* 1.992; 68: 795-800.

- Maggiolo F., Caprioli S. y Suter F. Risk/benefit analysis of quinolone use in children: the effect on diarthrodial joints. *J. Antimicrob. Chemother.* 1.990; 26: 469-471.

- Pertuiset E., Lenoir G., Jehanne M., Douchain F., Guillot M. y Menkés C.J. Tolérance articulaire de la pefloxacin et de l'ofloxacin chez les enfants et adolescents atteints de mucoviscidose. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic* 1.989; 56: 735-742.

- PDR. Physician Desk Reference 1.993. Medical Economics Co. Inc. Vol. 76.

- Ribard P., Audisio F., Kahn M.F. y col. Seven Achilles tendinitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1.479-1.481.

- Simon J. y Guyot, A. Pefloxacin: safety in man. *J. Antimicrob. Chemother.* 1.990; 26 (supl. B): 215-218.

Las quinolonas comercializadas en España son las siguientes:

ácido pipemídico (Galusan, Nuril, Urisan y Uropipedil), ácido nalidixico (Acido Nalidixico Prodes, Notricel, Sedonotricel y Wintomyton), ciprofloxacino (Baycip, Belmacina, Catex, Ceprimax, Cetraxal, Ciprok, Cunesin, Estecina, Globuce, Huberdoxina, Inkamil, Plenolyt, Quipro, Rigoran, Sepcen,

Septocipro, Tam y Velmonit), enoxacino (Almitil), norfloxacino (Amicrobin, Baccidal, Chibroxin, Esclebin, Espeden, Nalion, Norfloxacina Inkey, Noroxin, Senro, Uroctal y Vicnas) y ofloxacino (Tarivid y Surnox). Tomada del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1.992 y actualizaciones.

### 3.- DERIVADOS DE PROTEINAS HETEROLOGAS

En Septiembre de 1.992, la Dirección General de Farmacia se suma a las medidas tomadas en otros países europeos y procede a la suspensión temporal de la comercialización de Rumalón® (sustancias extractivas de cartílago y médula ósea), por su asociación con efectos adversos de tipo inmunogénico. Rumalón® es una especialidad para administración intramuscular, comercializada en España desde 1.962 como condroprotector.

El preparado se ha asociado con manifestaciones locales, apareciendo en el lugar de inyección eritema, prurito, dolor, inflamación, abscesos, nódulos y necrosis. También pueden aparecer síntomas y signos generalizados como hipotensión, disnea, edema, edema de Quincke, diarrea, náusea y vértigo; que en algunos casos pueden constituir un cuadro compatible con reacciones de tipo anafiláctico o anafilactoide. Los síntomas más frecuentemente descritos por órganos son a nivel de piel: exantemas, urticaria, vasculitis alérgica. En el sistema nervioso central y periférico: dolor radicular y generalizado, parestesias, parálisis, amaurosis, polineuropatías y tinitus. Entre los efectos hematológicos: leucopenia, trombocitopenia. Y entre las manifestaciones renales: insuficiencia renal, glomerulonefritis y síndrome nefrótico.

Aunque las medidas cautelares anteriormente citadas no afectan a otros preparados farmacéuticos de origen animal, en nuestro país existen otras especialidades farmacéuticas comercializadas con derivados de proteínas heterólogas

para administración por vía parenteral. Entre ellas y para procesos articulares degenerativos o inflamatorios están Arteparón® (glucosamino gluconato), Artrodif® (hidrolizado de órganos animales), Wobenzimal® (enzimas proteolíticas), y dos especialidades con el mismo principio activo, obtenido de hígado bovino: Peroxinorm® y Ontosein®, que contienen orgoteína, también conocida por superóxido dismutasa u ormoteína, utilizada también para disminuir los efectos adversos de la radioterapia.

Además existe una especialidad derivada de proteínas vegetales, Fibrocid® (ácido xylanpolisulfúrico), al que se han atribuido propiedades antiagregantes plaquetarias. Y numerosas especialidades con derivados de hígado, suprarrenal, timo y próstata. Todas ellas tienen en común ser derivados de proteínas animales para administración por vía parenteral.

Estos preparados heterólogos llevan, por lo general, muchos años comercializados, y su utilización está basada en la actividad sobre modelos experimentales que hoy se consideran difícilmente extrapolables a la clínica y en estudios clínicos con ciertas deficiencias metodológicas, por lo que su eficacia real en las situaciones patológicas utilizadas es dudosa. Por otra parte su administración, especialmente por vía parenteral, y principalmente por su potencial inmunogénico, pueden conllevar efectos adversos graves.

Los efectos adversos para estos preparados, comunica-

dos a través de la tarjeta amarilla en España, son escasos, posiblemente por la infranotificación que conlleva todo programa de notificación voluntaria. El tipo de síntomas notificados tienen el mismo espectro que los descritos para Rumalón®: reacciones locales, exantemas, prurito, urticaria, hipotensión, shock anafiláctico, temblor y parestesias.

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha tratado este tema y considera necesario reevaluar individualmente la relación beneficio/riesgo de los medicamentos de origen animal en general, y en particular los de origen bovino. En la última reunión ha manifestado sus dudas sobre la relación beneficio/riesgo del Arteparón® y ha instado a la Subdirección General de Farmacia a reevaluar la información de registro demostrativa de la seguridad y eficacia del

medicamento.

Por otra parte, en el grupo de trabajo de Farmacovigilancia del Comité de Especialidades Farmacéuticas Comunitario se ha acordado clasificar los medicamentos derivados de productos animales en 4 categorías según su potencial infectividad y riesgo de transmisión de encefalopatía espongiiforme bovina para decidir posteriormente las medidas a adoptar.

En el Centro de Farmacovigilancia estamos interesados en conocer los efectos relacionados con estos preparados por lo que deseamos que se notifiquen las sospechas de reacciones adversas que aparezcan durante la utilización de cualquiera de ellos.

#### 4.- REACCIONES ADVERSAS COMUNICADAS AL CENTRO

En la tabla 3 se recogen algunos ejemplos de notificaciones de sospechas de reacciones nuevas o poco conocidas comunicadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comuni-

dad de Madrid. Pretenden servir de ejemplo para comentar que a través de este programa se recogen «sospechas» de reacciones adversas a medicamentos y que es en los Centros

**Tabla 3. SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NUEVAS O POCO CONOCIDAS**

ESPECIALIDAD	FARMACO	REACCION	CAUSALIDAD
AGREAL	VERALIPRIDA	Depresión	Condicional
ATOVAQUONE	HIDROXYNAFTOQUINONA	Trombosis Venosa Profunda	Posible
CLAVUCID	AMOXICILINA-CLAVULANICO	Orina Oscura	Probable
GENOTONORM KABIQUICK	SOMATROPINA	Nevus Múltiples	Posible
CLAMOXYL	AMOXICILINA	Agranulocitosis	Definida
LOSEC	OMEPRAZOL	Hepatitis Colestásica	Posible
MONOCID	CEFONICIDA	Anosmia	Improbable
TANCOR	LOVASTATINA	Artraigias	Condicional
<b>POSIBLES INTERACCIONES</b>			
ROACUTAN + SYNERGINA	ISOTETRIONINA + FENITOINA	Crisis Convulsiva	Probable
CLAVUMOX + SINTROM	AMOX-CLAV + ACENOCUMAROL	Dism. Tiempo de Protrombina	Posible
METOTREXATE + FROBEN	METOTREXATE + FLURBIPROFENO	Hematoma Subungueal Bilateral	Improbable

Regionales donde se evalúa la relación de causalidad para cada notificación y donde pueden generarse «señales de alerta» cuando se recogen varias comunicaciones del mismo efecto por un medicamento.

Respecto a la valoración de causalidad individual para

las notificaciones puede variar de improbable hasta definida. No obstante, todas ellas, independientemente de la relación de causalidad individual sirven para generar señales de alerta cuando se acumulan sospechas de un mismo fármaco.

## 5.- NOTAS DE LA COMISION NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

**BENDAZACO:** - El Bendazaco (Bendalina®) es un antiinflamatorio no esteroideo comercializado con la indicación exclusiva de tratamiento de las cataratas.

Debido a que su eficacia no está bien establecida y a la notificación de algunos casos de alteraciones hepáticas asociadas al uso de Bendazaco, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia debatió este asunto en diciembre de 1.987. En aquella sesión se acordó modificar el texto del prospecto en cuanto a la afirmación categórica de su efecto demostrado, así como solicitar al laboratorio fabricante la realización de un ensayo clínico para evaluar la eficacia y la toxicidad del preparado.

En la sesión celebrada el 24 de noviembre de 1.992 se han solicitado al laboratorio los resultados del ensayo clínico y una vez revisados los datos disponibles sobre eficacia y seguridad de la especialidad farmacéutica Bendalina®, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha recomendado la retirada del mercado en base a su relación beneficio/riesgo no favorable.

**DROXICAM:** - El Droxicam es un antiinflamatorio no esteroideo, profármaco del Piroxicam, introducido en terapéutica en el año 1.990. La posible mayor incidencia de hepatopatías asociadas a Droxicam en comparación con Piroxicam ha motivado que la Comisión Nacional de Farmacovigilancia esté efectuando un cuidadoso seguimiento del problema.

En noviembre de 1.991 la Comisión recomendó al laboratorio que realizara estudios de toxicidad hepática aguda y subaguda en determinados modelos experimentales comparando Piroxicam y Droxicam, así como la realización de un estudio epidemiológico cuyo protocolo fuera diseñado por la Comisión.

Hasta octubre de 1.992 se han recibido en el Sistema Español de Farmacovigilancia 46 notificaciones de daño hepático asociado a Droxicam, de las cuales 31 procedían de los Centros Regionales y 15 de las compañías farmacéuticas.

Seis notificaciones son duplicadas, dejando un total de 40 notificaciones distintas.

En la Sesión del 24 de noviembre se han presentado a la Comisión los resultados de los estudios de toxicidad así como diversas experiencias analíticas realizadas en el Centro Nacional de Farmacobiología, recomendándose:

1.- Que el laboratorio realice estudios de metabolismo en animales y en humanos comparando Piroxicam, Droxicam y las presentaciones comercializadas en ambos principios activos para identificar y cuantificar los metabolitos en orina.

2.- Revisar la información recogida en el apartado de efectos secundarios de los prospectos de las especialidades que contienen Droxicam. Se debe incluir en los mismos que se han registrado casos graves de hepatotoxicidad.

3.- Continuar el seguimiento y la vigilancia del producto.

**PIROXICAM-TIOMERSAL:** - El Centro de Farmacovigilancia de Valencia ha recibido 12 notificaciones informando de sensibilidad cruzada entre Piroxicam por vía general o local y Tiomersal.

A la vista de la existencia de esta sensibilidad cruzada la Comisión Nacional de Farmacovigilancia considera necesario incluir la siguiente advertencia en los prospectos de las especialidades que contienen Piroxicam o Droxicam: «Los pacientes con antecedentes de dermatitis de contacto al Tiomersal, en caso de que su sensibilización se deba al ácido tiosalicílico, deben evitar la administración sistémica o tópica de Piroxicam y/o Droxicam y la exposición concomitante a la luz solar».

Asimismo en el prospecto del Merthiolate y otros anti-sépticos con tiomersal debe incluirse la siguiente advertencia: «Los pacientes con antecedentes de fotosensibilidad al Piroxicam y/o Droxicam deben evitar la aplicación tópica de Tiomersal».

## 6.- NOTICIAS BREVES

**GANGLIOSIDOS:** - El Ministerio de Sanidad y Consumo, de acuerdo con el laboratorio promotor, ha suspendido temporalmente, desde el 29 de Abril de 1.993, la comercialización de todas las especialidades farmacéuticas que contienen Gangliósidos como principio activo. Esta medida se ha adoptado debido a la posible asociación entre la administración de gangliósidos y la aparición de Síndrome de Guillain Barré y otras polineuropatías agudas. Los primeros casos se comunicaron a través de la tarjeta amarilla en Alemania, y posteriormente en España y otros países, y han llevado a replantear la relación beneficio/riesgo de este preparado. Las especialidades afectadas son Nevrotal® 10 mg y Nevrotal Forte® 20 mg.

**CENTOXIN:** - Es un anticuerpo monoclonal humano de

clase Ig M, indicado en el tratamiento de pacientes con shock séptico y diagnóstico presuntivo de bacteriemia por gram negativos. Fue introducido en Septiembre de 1.992 como especialidad farmacéutica de uso exclusivo hospitalario y sometido a un estricto protocolo de seguimiento.

El Ministerio de Sanidad y los laboratorios fabricantes han decidido la suspensión cautelar del producto desde el 19 de Enero de 1.993 en espera de los resultados definitivos de un ensayo clínico americano que sugiere un exceso de mortalidad en pacientes tratados con Centoxín en los que no se confirmaba la sospecha inicial de bacteriemia por gram negativos, comparado con los resultados de los pacientes que recibieron placebo.

## 7.- DETECCION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### ¿Qué es el Programa de Notificación Voluntaria?

Es el Programa que en España hemos adoptado para establecer la red nacional de detección de sospechas de reacciones adversas a fármacos. Se establece a nivel de Comunidades Autónomas y se coordina a nivel nacional a través del Sistema Español de Farmacovigilancia. La Tarjeta Amarilla es el vehículo de notificación de las sospechas de reacción adversas.

La finalidad del Programa de Notificación Voluntaria de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos es detectar «señales de alarma», es decir, relacionar la aparición de síntomas nuevos en el paciente con el uso de uno o varios medicamentos.

Este sistema permite recoger y analizar la información procedente de profesionales sanitarios de distintas áreas geográficas, abarca a toda la población y a todos los medicamentos comercializados. Estas condiciones van a permitir detectar precozmente problemas sanitarios y generar hipótesis que deberán ser posteriormente contrastadas mediante otros estudios epidemiológicos de farmacovigilancia (cohortes, caso control) o estudios específicos dirigidos a conocer el mecanismo de acción.

### ¿Qué se debe notificar?

Para los medicamentos de reciente comercialización deben comunicarse todas las sospechas de reacciones adversas, independientemente de la gravedad. La definición de medicamento de reciente comercialización es un tanto arbitraria, se acepta un período de 3-5 años pero es variable en función de la frecuencia de uso de ese medicamento.

Para todos los medicamentos hay que comunicar:

- Las reacciones adversas mortales, las graves y las irreversibles, aunque ya sean conocidas para ese medicamento.

- Las malformaciones congénitas en que exista la sospecha de que el medicamento es la causa o puede haber contribuido a su aparición.

- Las sospechas de reacciones que provoquen ingreso hospitalario, alargamiento de la estancia hospitalaria, modificación del estado físico, baja laboral o escolar.

- Las sospechas de reacciones que se producen cuando existen situaciones fisiológicas particulares del paciente como hepatopatía, nefropatía, diabetes, edades extremas (niños o ancianos) o embarazo, ya que los efectos de los medicamentos en estas situaciones sólo es posible conocerlos después de la comercialización.

- Los efectos que aparezcan con el uso simultáneo de varios medicamentos porque pueden deberse a interacciones aunque se conozca bien el perfil para cada fármaco.

- La aparición durante el tratamiento de síntomas o signos en el paciente no descritos en la información del medicamento o poco habituales, aunque las manifestaciones clínicas sean banales.

No hay que olvidar que el conocimiento de una nueva reacción adversa se basa en la observación clínica y en la sospecha aunque sea remota de que el medicamento puede ser la causa. Aunque un caso individual no sea suficiente

para establecer la relación causal, la comunicación de esa sospecha por distintos médicos puede generar una alerta.

Ante la duda es conveniente notificar, ya que aunque se trate de un efecto conocido para medicamentos y sea un medicamento con muchos años de comercialización, esta información va a permitir comparar frecuencia relativa entre distintos medicamentos con indicaciones semejantes.

### ¿Cómo notificar?

La información que se recoge en la tarjeta amarilla es la mínima para evaluar la relación de causalidad y establecer la forma de presentación del efecto adverso.

Es indispensable que se hagan constar los efectos adversos aparecidos, preferiblemente en forma de signos o síntomas y su evolución, así como el medicamento sospechoso. Las fechas de tratamiento y de la reacción, al menos de forma

relativa (ej. la reacción comienza horas, días o semanas después de iniciar el tratamiento sospechoso), son necesarias para poder establecer la secuencia temporal.

Además del medicamento sospechoso es interesante recoger el resto del tratamiento con las indicaciones que va a permitir deducir las patologías del paciente y detectar posibles interacciones. Es necesario reflejar la suspensión o no de los tratamientos para relacionarla con la evolución de los síntomas.

Si se tiene información adicional (pruebas de laboratorio, otras patologías del paciente) que puedan ser útiles para evaluar la sospecha pueden hacerse constar en observaciones adicionales o en informe aparte.

En cualquier caso, aunque la información no esté completa conviene notificarla para que esa información no se pierda.

---

### **Comité Editorial:**

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dra. Mercedes Francés Foz, Dr. Jesús Frías Iniеста, Dr. Antonio García García, Dr. Carlos Govantes Estesó, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. María Mendoza Rivera, Dr. Jesús de Rosendo González, Dr. Pedro Sánchez García.  
Secretaría de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

### **Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:**

A. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico, Hospital La Paz).  
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área de la Comunidad de Madrid).  
C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínico, Centro de Farmacovigilancia).  
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).  
C. Martínez Garrido (Jefa de Sección, Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal).

A. Gil Aguado (Jefe de Sección, Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz).  
I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).  
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico, Hospital Clínico San Carlos).  
V. Zunzunegui Pastor (Coordinadora de Epidemiología, Centro Universitario de Salud Pública).



Dirección General de Farmacia  
y Productos Sanitarios  
**MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO**

**SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**  
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos