

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 Iniesta, Dr. Antonio García García, Dr. Carlos Govantes Esteso, 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