

R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 1 N.º 2

Septiembre 1.993

Indice

- 1.- AGRANULOCITOSIS ASOCIADA AL USO DE MEDICAMENTOS.
- 2.- IMPOTENCIA Y TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.
- 3.- NOTAS INFORMATIVAS: CLOZAPINA. CAPSULAS DR. BOGAS.
- 4.- NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.

1.- AGRANULOCITOSIS ASOCIADA AL USO DE MEDICAMENTOS.

La agranulocitosis es una patología poco frecuente que se ha asociado a una gran variedad de fármacos. Su relevancia no radica en su incidencia, sino en el hecho de ser una reacción adversa a fármacos potencialmente mortal.

La definición de agranulocitosis inducida por fármacos que con mayor frecuencia se utiliza y la que vamos a utilizar nosotros en este artículo es: "discrasia sanguínea adquirida, con afectación selectiva o predominante y clínicamente relevante de los neutrófilos en sangre periférica; de carácter transitorio, con una recuperación que se inicia en los primeros 30 días de suspender el fármaco, en caso de que el paciente no fallezca, y en la que hay sospecha o evidencia de que es una reacción idiosincrática a un fármaco".

El término de neutropenia inducida por fármacos designa

los casos menos severos y asintomáticos, aunque en algunas ocasiones se emplea indistintamente con el término de agranulocitosis inducida por fármacos. En muchos pacientes los monocitos, las plaquetas, los hematíes y sus precursores en la médula ósea también están afectados, aunque con menor relevancia clínica que los polimorfonucleares.

La incidencia de la enfermedad es baja; en el Estudio Internacional sobre la Agranulocitosis y la Anemia Aplásica (IAAS) realizado en varias regiones de Europa y en el que participaron hospitales españoles de un área de Barcelona, se estableció que la incidencia era de 4,4 por millón de habitantes y año. El número de muertes atribuibles fue de 0,5 por millón y año.

La agranulocitosis se ha observado en todos los grupos

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
Tlfn.: 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.

de edad, incluidos los niños, aunque la incidencia aumenta progresivamente hasta alcanzar un nivel estable en la población de más de 50 años; también se ha descrito una mayor incidencia en las mujeres. En ambos casos se plantea la hipótesis de que sea un mayor consumo de medicamentos el responsable de estas diferencias, más que variaciones biológicas dependientes de la edad o del sexo.

CLASIFICACION CLINICA Y ETIOPATOGENIA.

La expresión clínica de la agranulocitosis viene determinada por el grado de afectación de los polimorfonucleares y no por el agente o el mecanismo etiopatogénico implicado. No obstante las agranulocitosis inducidas por fármacos se clasifican en dos tipos clínicos, con implicaciones etiopatogénicas.

El tipo I se produce de forma brusca, después de un período de latencia de 10 a 40 días en los que la administración del fármaco se puede haber realizado tanto de forma continua como intermitente. En caso de producirse una reexposición, incluso administrando pequeñas cantidades del mismo fármaco, se puede desencadenar de forma súbita una leucopenia. Se cree que esta secuencia de fenómenos se produce por afectación de forma predominante de los polimorfonucleares circulantes.

La agranulocitosis tipo II se diferencia de la tipo I en que, si el paciente se recupera de la neutropenia, puede ser reexpuesto al mismo fármaco sin que se produzca una recurrencia de la leucopenia. Sin embargo, si se alcanzan de nuevo dosis suficientes del fármaco la agranulocitosis puede recurrir después de un período de latencia similar al primer episodio.

La aminopirina y la dipirona constituyen ejemplos del primer tipo de agranulocitosis. En estos casos se puede detectar un factor sérico aglutinante, formado por el complejo antígeno (fármaco)-anticuerpo, que reacciona con los receptores de los granulocitos o de las células precursoras. Los anticuerpos son IgG o IgM y en la mayoría de los casos sólo se detectan en los primeros días de la agranulocitosis. Las penicilinas, la aprindina, el ibuprofen y la quinidina se han asociado con agranulocitosis mediada por anticuerpos, en los que éstos son citotóxicos frente a precursores mieloides en la médula ósea. Con menor frecuencia se han descrito fármacos que pueden desencadenar una respuesta mediada por células T,

en la cual los linfocitos T citotóxicos, en ausencia del fármaco o de sus metabolitos, serían los responsables de la agranulocitosis al dañar los precursores hematopoyéticos.

Hay fármacos como el cloramfenicol, la fenilbutazona y la penicilina en los que se ha demostrado su transformación en metabolitos que suprimen la mielopoyesis in vitro, siendo más tóxicos que el compuesto origen.

La fenotiacina representa el fármaco prototipo del tipo II de agranulocitosis, el mecanismo etiopatogénico se considera de tipo tóxico, por afectación directa de las células hematopoyéticas, lo que determina una lenta caída de los niveles de neutrófilos circulantes.

RELACION DE CAUSALIDAD.

La propia definición implica que para atribuir un fármaco a un episodio de agranulocitosis hay que descartar otras posibles causas, tales como procesos patológicos que pueden asociarse con neutropenia (ej.: S. de Felty, lupus eritematoso diseminado, hepatopatía crónica, leucemia aleucémica, mielofibrosis), quimioterapia, tratamientos inmunosupresores, radiaciones, productos químicos o insecticidas.

Mayores problemas plantea el distinguir si un proceso viral es el causante de la agranulocitosis, ya que se han descrito agranulocitosis esporádicas sin exposición a

Tabla 1. Estimación de la incidencia de agranulocitosis según diferentes métodos de estudio. (Modificado de Heimpel 1.988.)

Fármaco	Casos Nº de casos / millón *	Consumo Nº de casos / millón *	Cohorte Nº de casos / millón	Caso-Control (IAAS) Exceso de riesgo / millón **
Amidopirina	7.900	25		
Amodiaquina		500		
Antitiroideos			27.000	5,3
Butazona				0,2
Clozapina		5.000		
Digoxina				0,1
Dipirona		330		1,1
		2,1 - 7,5		
Dipiridamol				0,2
Fenotiazinas		830		
Indometacina				0,6
Levamisol			83.000	
			77.000	
			11.000	
Procainamida		44.000		3,1
Propranolol				0,1
Pirazolona			< 750	

* Estimación de la incidencia a partir de datos de consumo.

** Estimación del exceso de riesgo a partir de la fracción etiológica de cada fármaco en el estudio.

fármacos en pacientes con mononucleosis infecciosa y en pacientes con hepatitis viral. Los niños con menos de 2 años de edad, en el curso de infecciones virales leves, pueden presentar episodios transitorios y graves de neutropenia asociados a linfocitosis, sin desarrollar infecciones bacterianas como complicación secundaria.

Analizar la secuencia temporal entre el fármaco sospechoso de ser el agente causal y el inicio de la agranulocitosis puede ser también conflictivo. Los períodos de latencia de las dos variedades clínicas de agranulocitosis inducida por fármacos son similares, entre 10 y 40 días, pero la reexposición a pequeñas dosis del mismo fármaco puede producir una brusca disminución de los neutrófilos periféricos en aquellos casos que se comportan clínicamente dentro del tipo I. Por otra parte, al estudiar los antecedentes de consumo de medicamentos en los días previos al diagnóstico de la agranulocitosis, se plantea la duda de si los antipiréticos y los antibióticos empleados en el tratamiento de la infección bacteriana son agentes etiológicos de la agranulocitosis o bien si ésta era previa y por lo tanto el factor que predispuso a la infección bacteriana.

Para que un caso sea valorable la información disponible debe ser suficiente para establecer la relación de causalidad. Los datos imprescindibles para realizar esta valoración serían: 1. Los fármacos recibidos antes del desarrollo de la agranulocitosis, ya que en la mayoría de las ocasiones existe más de un fármaco, incluso combinaciones a dosis fijas. 2. Una clara definición de los tiempos de exposición y del momento de aparición de los síntomas, así como del tiempo en el que se retira el fármaco y el de la subsecuente mejoría, si ésta se produce. 3. Datos sobre reexposición, si se ha producido. 4. Datos que permitan descartar otras causas de neutropenia.

MÉTODOS DE ESTUDIO Y FÁRMACOS IMPLICADOS.

La mayoría de los casos de agranulocitosis están inducidos por fármacos. Aunque sólo se dispone de datos de incidencia de unos pocos (Tabla 1), son numerosos los fármacos que han sido asociados a la enfermedad (Tabla 2).

Para definir y asignar una potencia a la asociación entre un fármaco y una patología deben emplearse métodos epidemiológicos, de esta manera podremos establecer la incidencia (casos producidos por n° de pacientes expuestos y año). Cuando se analiza esta relación en una patología que espontáneamente se produce en la población general, es imprescindible comparar los sujetos expuestos al fármaco con controles de iguales características no expuestos, así obtendremos el riesgo relativo (RR) e incidencia.

Aunque el RR es una buena medida del poder de asociación entre el fármaco y la agranulocitosis, la interpretación clínica es limitada. Así, podemos tener que una patología se presenta en 1 por 10⁶ habitantes y año en la población general y que la incidencia de aparición es de 10 por 10⁶ habitantes y año en los expuestos a un fármaco, el RR sería de 10. Sin embargo, si analizamos el riesgo adicional real, es decir la diferencia entre ambas tasas vemos que es de 9 casos por millón de habitantes y año. Si este riesgo adicional es inaceptable en el caso de un fármaco con una eficacia terapéutica no probada, puede resultar un riesgo tolerable en el caso de un fármaco eficaz en una patología grave y sin terapéutica alternativa.

En una patología con tan baja incidencia, el gran número de pacientes necesarios para encontrar una asociación entre la agranulocitosis y un fármaco, con una probabilidad aceptable de que en caso de existir ésta se detecte (poder estadís-

Tabla 2. Otros fármacos asociados con agranulocitosis.

Acetazolamida	Clindamicina	Gentamicina	Nitrofurantoina
Acido Etacrínico	Clofibrato	Griseofulvina	Oro (Sales)
Ajmalina	Clomifeno	Hipoglucemiantes orales	Pentazocina
Alprenolol	Cloramfenicol	Inhibidores MAO	Primidona
Amital	Clordiazepóxido	Isoniazida	Quinidina
Antidepresivos tricíclicos	Colchicina	Lincomicina	Rifampicina
Antihistamínicos	Dapsona	Mebendazol	Ritodrina
Antipalúdicos	Diazepam	Meglumina	Sulfonamidas
Aprindina	Disopiramida	Meprobamato	Tetraciclina
Arsenicales	Dixirazina	Metaqualona	Tiazidas
Betalactámicos	Estreptomina	Metazolamida	Ticlopidina
Bumetanida	Etionamida	Metronidazol	Tocainida
Captopril	Etosuximida	Mianserina	Trimetoprim
Carbamazepina	Fenindiona	Neurolépticos	Valproato
Carbimazol	Fenitofina	Nifedipina	Vancomicina

tico), hace impracticable la realización de los ensayos clínicos.

Publicación de casos aislados y sistemas de notificación espontánea:

A principios de los años 30 aparecen publicados los primeros casos de asociación de agranulocitosis con amidopirina, desde entonces este sistema ha sido uno de los más utilizados por los médicos para comunicar sospechas de agranulocitosis inducida por fármacos.

La aparición en la literatura de una sospecha de agranulocitosis producida por un fármaco incentiva a otros investigadores a publicar casos similares, sin embargo a partir de determinado momento se considera poco interesante la publicación de nuevos casos ya descritos.

Los sistemas de notificación espontánea presentan la ventaja de ser sistemáticos y cubrir una gran población de pacientes expuestos, aunque tienen el inconveniente de la baja tasa de notificación de los médicos, la tendencia de comunicar reacciones a fármacos ya conocidas y el de no poder cuantificar la incidencia real.

A pesar de sus inconvenientes las notificaciones espontáneas de los médicos permiten detectar de forma precoz sospechas de agranulocitosis inducidas por fármacos, especialmente de los nuevos.

Ambos sistemas generan alarmas, que permiten poner en marcha estudios de farmacovigilancia para establecer el riesgo.

Estudios de cohorte:

Los estudios de cohorte, tanto prospectivos como retrospectivos, de pacientes expuestos a un fármaco en particular, durante un período de tiempo concreto, y en poblaciones definidas, permiten establecer el RR y el riesgo adicional. No obstante y debido al elevado número de pacientes que se precisa, los estudios realizados hasta la fecha con esta metodología adolecen de un poder estadístico muy bajo. El levamisol, las pirazolonas y los antitiroideos son ejemplos de fármacos cuya asociación con la agranulocitosis ha sido establecida mediante este tipo de estudios, obteniéndose en algunos casos riesgos absolutos superiores a los que posteriormente se han descrito mediante otros métodos.

Estudios de casos y controles:

Un método que resulta practicable consiste en los estudios de casos y controles. El diseño del estudio permite recoger casos de pacientes con agranulocitosis; éstos se comparan con controles similares pero que no hayan padecido la enfermedad, comparándose los antecedentes de exposición a fármacos en ambos grupos.

Una variante de estos estudios fue la llevada a cabo por

el IAAS. Este tipo consiste en establecer una amplia red de vigilancia de casos de agranulocitosis que cubra una población, permitiendo la detección de todos los casos en un corto período de tiempo. El resultado es número de casos de agranulocitosis en la población general, es decir, incidencia de agranulocitosis. Analizando los antecedentes de fármacos a los que han estado expuestos los casos con agranulocitosis y el grupo control podemos establecer la razón de ventaja (Odds Ratio), medida análoga al riesgo relativo que obtenemos al analizar estudios de cohorte. Es importante hacer hincapié en que con este método no podemos obtener el número de pacientes que, habiendo sido expuestos a un fármaco, han desarrollado agranulocitosis, que sería una medida de riesgo absoluta. Fármacos en los que el riesgo se ha establecido mediante este método son la procainamida y la digoxina.

Estudios in vitro:

Si uno de los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la agranulocitosis es de tipo inmunológico, con formación de anticuerpos, cabría esperar que la detección de éstos o de inmunocomplejos dependientes de complemento pudiera ser utilizada como herramienta diagnóstica. No obstante, la demostración de estos complejos sólo suele ser factible en los primeros días de desarrollo de la enfermedad y no en todos los pacientes. Algunos fármacos en los que se han detectado estos complejos son: amidopirina, fenitoína, clorpropamida, fenotiazinas y ampicilina. Tampoco permiten conocer la importancia epidemiológica del problema.

Ante una agranulocitosis siempre hay que pensar en los fármacos como agentes causales. Incluso aunque no haya en la literatura datos que apoyen la asociación de ese fármaco siempre se debe notificar; el tiempo y otros casos comunicados pueden despejar las dudas de una asociación antes no descrita.

BIBLIOGRAFIA:

- Heimpel H. Drug-induced agranulocytosis. *Med. Toxicol.* 1988; 3: 449-462.
- Kelly J.P., Kaufman D.W. and Shapiro S. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: The International Agranulocytosis and aplastic anemia study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991; 49 (3): 330-341.
- Pisciotta A.V. A brief review of drug-induced agranulocytosis. *J. Clin. Psychiatry Monograph.* 1990; 8 (1): 22-29.
- Vincent P.C. Drug-induced aplastic anaemia and agranulocytosis. Incidence and mechanisms. *Drugs*, 1986; 31: 52-63.
- A Report from the international agranulocytosis and aplastic anemia study. The design of a study of the drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 24: 833-836.
- The international agranulocytosis and aplastic anemia study. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA*, 1986; 256 (13): 1.749-1.757.

2.- IMPOTENCIA Y TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.

La conservación o mejora de la calidad de vida del paciente es un factor que no hay que olvidar durante el tratamiento de una enfermedad crónica asintomática con alta prevalencia como la HTA.

El tratamiento antihipertensivo puede afectar la función sexual de los pacientes e influir en el cumplimiento terapéutico. En el hombre las alteraciones de la función sexual pueden presentarse como impotencia con incapacidad de erección o alteraciones de la eyaculación, disminución de la libido y priapismo; en las mujeres como disminución de la libido, disminución de la lubricación genital y anorgasmia.

La información sobre la inducción de este tipo de alteraciones por fármacos se ha estudiado casi siempre en varones y se basa principalmente en series de casos. La incidencia depende de la forma en que se obtiene la información y aumenta cuando se interroga directamente al paciente. La escasez de información sobre este tipo de efecto en las mujeres quizás se deba a la dificultad de definir parámetros objetivos para evaluarlos, aunque en base a las características fisiológicas se sospecha que las alteraciones de la función sexual siguen un patrón paralelo al del hombre.

Además del tratamiento farmacológico, existen otros factores que pueden contribuir a las alteraciones de la función sexual. Uno de ellos es la edad, como ya mostraba el estudio de Kinsey de 1.948, y más recientemente otro estudio en el que un 34% de los pacientes, con una media de edad de 59 años, presentaban alteraciones de la erección (Slag 1.983). La hipertensión arterial por sí misma, también puede ser causa de impotencia. En un estudio comparativo de hipertensos no tratados frente a controles normales, apareció impotencia en un 17% de los casos frente a un 6'9% de los controles (Bulpitt 1.976).

No obstante, el tratamiento farmacológico en general se considera la causa de aproximadamente un 25% de los casos de impotencia masculina y puede tener efectos en todas las fases de la respuesta sexual (Slag 1.983). Los antihipertensivos son el grupo farmacológico implicado más frecuentemente.

En estudios comparativos de pacientes hipertensos tratados frente a los no tratados se observó que la frecuencia de aparición de la impotencia era de 3 a 7 veces mayor en los tratados (Perry 1.977, Hogan 1.980).

Analizando los efectos por grupos farmacológicos, con los simpaticolíticos de acción central como la metildopa y clonidina, la impotencia puede aparecer en un 11-36% de los tratados; con menor frecuencia pueden producir disminución de la libido y alteraciones de la eyaculación. La disminución de la función sexual está relacionada con la dosis. Con metildopa el efecto puede aparecer a los pocos días de iniciar el tratamiento y se resuelve en los 15 días siguientes a su suspensión (Bausal 1.988).

Dentro de los β -bloqueantes, las alteraciones de la función sexual son un efecto conocido y bien estudiado con propranolol. Este β -bloqueante no selectivo tiene un efecto dosis dependiente: con dosis de 120-140 mg/día aparece impotencia en un 6-15% de los casos y con dosis de 480 mg/día, en un 30-40%. Con los β -bloqueantes β_1 cardioselectivos y con los que son menos liposolubles, como el atenolol, estos efectos se han descrito con menor frecuencia.

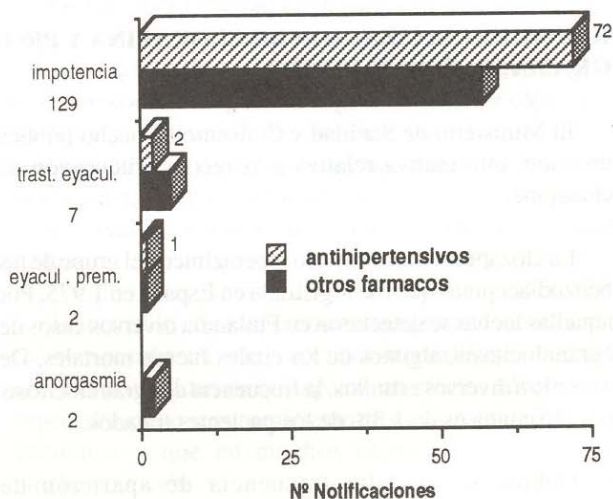
Los diuréticos tiazídicos se han relacionado con impotencia y disminución de la libido con una frecuencia más baja que los grupos anteriores (3-9%). No se conoce el mecanismo de producción de estos efectos. Con espironolactona la impotencia es un efecto claramente dosis dependiente, que oscila entre un 4-5% con dosis de 50-100 mg/día y un 30% con dosis de 400 mg/día. Actúa inhibiendo la unión de la testosterona a las proteínas citosólicas.

Con prazosín, un antagonista alfa-adrenérgico, se ha estimado una incidencia de impotencia de un 0'6 a 4%. Respecto a la hidralazina se han comunicado casos esporádicos de impotencia. Con los dos últimos fármacos se han comunicado además casos de priapismo.

En cuanto a los nuevos grupos de antihipertensivos calcioantagonistas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), existen comunicaciones aisladas en la literatura, pero se considera que en general no producen alteraciones de la función sexual. (Anónimo 1.992).

En la Figura 1 se describe la distribución de las alteraciones de la función sexual comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia (S.E.F.). Los antihipertensivos son el grupo farmacológico con más frecuencia implicado (58% de las notificaciones) y la impotencia el término más descrito. Los antihipertensivos para los que se comunicó trastornos de la eyaculación sin especificar, fueron doxazosina y amiloride

Figura 1. Tipos de alteraciones de la función sexual comunicadas al S.E.F.



+ hidroclorotiazida; la eyaculación prematura se comunicó con enalapril.

Tabla 3. Casos de impotencia comunicados con antihipertensivos en el Sistema Español de Farmacovigilancia

Fármacos	Reacciones	Dosis Usual
β-Bloqueantes	13	
Atenolol	10	50-100 mg
Metoprolol	1	300 mg
Oxprenolol	1	---
Propranolol	1	100 mg
Calcioantagonistas	20	
Diltiazem	2	80-240 mg
Nifedipino	14	30 - 40 mg
Nitrendipino	1	20 mg
Verapamilo	3	240 mg
Diuréticos	16	
Clortalidona	4	20 mg
Clortalidona + Espironolactona	1	---
Hidroclorotiazida	4	20-100 mg
Indapamida	3	2 ' 5 mg
Piretanida	1	6 mg
Xipamida	3	10 - 20 mg
IECA	18	
Captopril	9	25 - 50 mg
Enalapril	4	5 - 20 mg
Lisinopril	4	20 mg
Ramipril	1	---
Simpaticolíticos Centrales		
Metildopa	4	750 mg
Especialidades Compuestas		
Hidralacina + Propranolol	1	
Hidroclorotiazida + Captopril	3	
Clortalidona + Atenolol	1	

NOTA: El nº de reacciones (76) es mayor que las notificaciones (72) porque en 4 casos el paciente estaba con 2 antihipertensivos.

Analizando las notificaciones de impotencia, en 5 de ellas la impotencia se acompañó de disminución de la libido (una con diltiazem, una con enalapril, una con hidroclorotiazida, una con indapamida y otra con atenolol). La edad media de los pacientes es de 52 años, oscilando entre 31 y 75 años. En 36 notificaciones, el efecto comienza en el primer mes de tratamiento. En 5 notificaciones la reexposición fue positiva (hidroclorotiazida 2, enalapril 2, indapamida 1).

En la tabla 3 aparece la distribución por fármacos de las sospechas de impotencia comunicadas para antihipertensivos. Puede destacarse que el número de reacciones con los distintos grupos farmacológicos es semejante. De estos datos no puede estimarse información sobre las frecuencias absolutas de aparición, ni relativas entre grupos farmacológicos, sin tener información sobre los pacientes expuestos en cada grupo. Además en la comunicación de reacciones puede existir un sesgo por el que se comuniquen los casos aparecidos con fármacos para los que no se espera esta reacción. Sin embargo, estos datos ponen de relieve que la impotencia también aparece con calcioantagonistas, IECA y con atenolol y plantea la necesidad de realizar estudios específicos dirigidos a estimar la frecuencia de aparición en los pacientes tratados con nuevos antihipertensivos.

BIBLIOGRAFIA

- Anónimo. Drugs that cause sexual dysfunction: An update. *Med. Lett. Drugs Ther.*, 1.992; 34 (876): 73.
- Bausal S. Sexual dysfunction in hypertensive men: a critical review of the literature. *Hypertension* 1.988, 12: 1-10.
- Bulpitt C.J., Dollery C.T. & Carne S.: Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br. Heart. J.*, 1.976; 38: 121.
- Hogan M.J., Wallin J.K. & Baer R.M.: Antihypertensive therapy and male sexual dysfunction. *Psychosomatics*, 1.980; 21: 234.
- Perry H.M.: Treatment of mild hypertension: preliminary results of a two-year feasibility trial. *Cir. Res.*, 1.977; 40: 1.180.
- Slag M.F., Morley J.F., Elson M.K. et al.: Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA*, 1.983; 249: 1.736.

3.- NOTAS INFORMATIVAS.

RECOMERCIALIZACION DE CLOZAPINA Y PROGRAMA DE SEGUIMIENTO.

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha hecho pública una nota informativa relativa a la recomercialización de clozapina.

La clozapina es un derivado piperazínico del grupo de las benzodiazepinas que fue registrada en España en 1.975. Por aquellas fechas se detectaron en Finlandia diversos casos de agranulocitosis, algunos de los cuales fueron mortales. De acuerdo a diversos estudios, la frecuencia de agranulocitosis por clozapina es de 1,3% de los pacientes tratados.

Debido a esta alta frecuencia de aparición de

agranulocitosis, la clozapina fue progresivamente retirándose del mercado en diversos países. En España se retiró en 1.988 a propuesta de la industria farmacéutica responsable de su comercialización, en base a los problemas existentes para controlar la utilización segura del medicamento.

La clozapina es el único antipsicótico disponible que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento convencional o con trastornos extrapiramidales incapacitantes. Esta fue probablemente, la causa de que la retirada de clozapina no redujera significativamente su utilización, obteniéndose el fármaco vía importación a través del sistema de medicamentos extranjeros.

La disminución del recuento leucocitario asociado al uso de clozapina suele ser gradual y se observa con mayor frecuencia durante los 6 primeros meses del tratamiento. Por este motivo, pueden evitarse granulocitopenias graves estableciendo una estrecha vigilancia hematológica de los pacientes, que permita suspender el tratamiento si se detectan descensos significativos del recuento granulocítico.

Dada la eficacia del medicamento y con el fin de facilitar su disponibilidad, las Autoridades Sanitarias Españolas han solicitado al laboratorio la reintroducción de clozapina en el mercado. Con el objetivo de mejorar la seguridad de su utilización este fármaco ha sido incluido entre los medicamentos sometidos a especial control médico, para lo que se ha elaborado un Programa de Seguimiento, que permitirá además conocer el impacto epidemiológico de su reintroducción en España.

La nueva comercialización de clozapina está sujeta a las siguientes limitaciones: 1- La prescripción se realizará exclusivamente por psiquiatras; 2.- La única indicación autorizada es el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que no responden o no toleran adecuadamente el tratamiento con antipsicóticos clásicos y 3.- Se cumplimentará lo exigido en el programa de seguimiento, que básicamente comprende la realización de controles leucocitarios semanales durante las primeras 18 semanas y posteriormente mensuales a lo largo de todo el tratamiento.

Para poder cumplimentar este programa se ha elaborado una carpeta que se facilitará a los psiquiatras y en la cual se incluyen: hojas de recogida de datos autocalcables, sobres de franqueo en destino para remitir periódicamente información a la Administración Sanitaria, una cartilla para el paciente e instrucciones para el manejo correcto de todos estos componentes.

Al comenzar el tratamiento o al incluir un paciente en este programa, el psiquiatra rellenará y enviará al Servicio de Farmacovigilancia del Centro Nacional de Farmacobiología (Instituto de Salud Carlos III), una primera hoja de datos identificativos. Al mismo tiempo anotará la fecha de realización de la analítica y firmará en una cartilla que entregará al paciente. Este último deberá llevarla siempre a la consulta y mostrarla al farmacéutico dispensador, que se encargará a su vez de comprobar la realización de la analítica.

En los envíos posteriores, el psiquiatra deberá remitir dos hojas: una que contenga los controles leucocitarios, pauta(s) de administración y tratamiento(s) concomitante(s) y otra en la que se anotarán las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que aparezcan durante los distintos períodos de tratamiento. Los dos primeros envíos cubrirán 9 semanas de tratamiento cada uno y el resto se enviará anualmente. Si el paciente suspende el tratamiento, se remitirán las hojas correspondientes indicando el motivo de la interrupción del mismo. El Servicio de Farmacovigilancia se encargará de evaluar esta información, confrontando el registro de médicos prescriptores con los listados remitidos

por los farmacéuticos.

Se ha constituido un Comité de Seguimiento para coordinar el Programa, velar por un desarrollo adecuado del mismo y estudiar de forma continua la relación beneficio/riesgo del fármaco en las condiciones de su aplicación real en España.

El buen desarrollo de este Programa requiere una colaboración recíproca entre los profesionales sanitarios, la administración sanitaria y el laboratorio responsable de la comercialización del medicamento.

CAPSULAS «REDUCCION Y CONTROL DE PESO DEL DR. BOGAS»

Las cápsulas «Reducción y control de peso del Dr. Bogas» se registraron en España en 1.992 como planta medicinal con la siguiente composición: fucus vesiculosus (algas), orthosiphon stamineus, equisetum arberice (cola de caballo) y valeriana officinalis.

El interés por este producto surgió a partir de numerosas denuncias llegadas al Ministerio de Sanidad y Consumo que motivaron el análisis de las Cápsulas en el Centro Nacional de Farmacobiología, detectándose la presencia de principios activos no autorizados ni declarados en el registro de este preparado, entre los que se encontraron diazepam, clordiazepóxido, bumetanida y polvo de tiroides. Ante esta información el Ministerio de Sanidad y Consumo procedió a la inmovilización cautelar del producto el pasado 4 de Junio y a la apertura de un expediente al laboratorio fabricante.

En el Centro de Farmacovigilancia de Madrid se han recibido ocho notificaciones con sospechas de reacciones adversas al producto «Cápsulas reducción y control de peso Dr. Bogas», una de ellas se anuló por falta de información para poder evaluar la secuencia temporal.

De las 7 notificaciones evaluadas, la gravedad fue leve en 6 de ellas y moderada en una paciente de 75 años con cardiopatía reumática e insuficiencia cardíaca, que presentó dolor precordial después de ingerir la primera cápsula del Dr. Bogas. El resto de las notificaciones fueron mujeres entre los 18 y 52 años y los síntomas comunicados fueron: taquicardia, disnea, trastornos menstruales, trastornos del sueño, temblor, nerviosismo, astenia y síndrome de abstinencia.

Lo ocurrido con esta especialidad presenta unas connotaciones peculiares, pero pueden servir para llamar la atención sobre la posibilidad de que aparezcan efectos adversos con especialidades que generalmente no son consideradas medicamentos y que en muchos casos se consumen por autoprescripción.

Por tanto, ante la aparición de síntomas nuevos no explicados en un paciente hay que valorar la posibilidad de que estos productos sean la causa. Rogamos que se comuniquen todas las sospechas que aparezcan con este tipo de preparados, especialmente aquéllos dirigidos a la reducción de peso.

Por último comentar que, aunque el tratamiento de la obesidad con extracto de hormonas tiroideas es actualmente obsoleto, existe una especialidad (Lipograsil) que en su composición registrada contiene extracto de tiroides además de plantas, sales minerales, cafeína y fenotaleína.

4.- NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas pretende detectar señales de alerta sobre la aparición de síntomas y signos con el uso de los medicamentos que o bien son desconocidos para ese fármaco, o aparecen en situaciones especiales (edad, patologías asociadas, sexo).

Se basa en la notificación a través de la tarjeta amarilla de síntomas que aparecen en el paciente cuando existe la sospecha clínica, aunque sea remota y no esté descrita, de que el medicamento puede ser la causa. La acumulación de casos desde distintos orígenes permitirá la generación de una alerta.

Las tarjetas amarillas se reciben en cada uno de los Centros de Farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas, que garantizan la confidencialidad del médico y del paciente, cuya identidad no se difunde fuera de cada Centro

Regional. En cada Centro se evalúan las sospechas de reacciones recibidas, de forma individual y colectiva para detectar señales de alerta.

Es importante notificar todas las sospechas de reacciones:

- mortales, graves e irreversibles;
- que modifiquen la actividad diaria del paciente,
- que se produzcan en situaciones especiales como embarazo, enfermedades crónicas con la presencia de otros tratamientos,
- las nuevas o poco conocidas,
- todas las que aparezcan con fármacos de reciente comercialización.

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