

# R. A. M.

## Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 4 N.º 3

Diciembre 1.996

## Indice

- 1.- RIESGO CARDIOVASCULAR Y USO DE DIHIDROPIRIDINAS.
- 2.- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE <<TARJETA AMARILLA>>. AÑO 1996.
- 3.- ACTITUD DE LOS MEDICOS ANTE EL PROGRAMA DE NOTIFICACION ESPONTANEA: A PROPOSITO DE UNA ENCUESTA.
- 4.- BREVES: CAMBIO DE NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD «ACTOL®» POR «NIFLACTOL®».

### 1.- RIESGO CARDIOVASCULAR Y USO DE DIHIDROPIRIDINAS.

Durante los últimos meses de 1995 se publicaron una serie de artículos en varias revistas médicas que señalaban el incremento de riesgo de infarto de miocardio en pacientes hipertensos o con insuficiencia coronaria en tratamiento con calcio-antagonistas en general y con nifedipino en particular. Tras su publicación, y durante 1996 ha tenido lugar un intenso debate científico, en revistas especializadas, que vamos a utilizar para ilustrar diversos puntos de vista sobre la bondad de los métodos de investigación utilizados, la

relevancia clínica de los datos, o las consecuencias de estos estudios para el tratamiento de estas patologías. En estas breves líneas se pretende comentar alguno de estos aspectos, sobre todo los más interesantes desde el punto de vista de la farmacoepidemiología y del balance beneficio/riesgo de los medicamentos, ahora que la temperatura del debate ha descendido considerablemente.

El primer artículo al que nos referimos (Psaty BM, 1995) fue

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: 397-53-53  
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.

un estudio de casos y controles en el que se compararon 623 pacientes hipertensos que habían sufrido un infarto de miocardio con otros 2032 pacientes hipertensos sin infarto de miocardio. El objetivo de este estudio era comparar el riesgo de padecer un infarto de miocardio en los pacientes tratados para la hipertensión con los diversos grupos de fármacos disponibles. Los resultados del estudio sugerían un riesgo 60% mayor en aquellos pacientes tratados previamente con verapamil, diltiazem o nifedipino si se comparaba con diuréticos, siendo los riesgos relativos diferentes según la dosis e indicando claramente un efecto dosis dependiente, por ejemplo el riesgo ajustado para dosis bajas era de 1'13 (IC<sub>95%</sub> 0'75-1'71), 1'42 para dosis medias (IC<sub>95%</sub> 0'97-2'07) y 1'72 para dosis altas (IC<sub>95%</sub> 1'20-2'75).

El segundo artículo, que en corto espacio de tiempo vino a incidir sobre este punto, era un metaanálisis (Furberg CD, 1995) del mismo grupo de autores, en el que se revisaban 16 ensayos clínicos que evaluaban la eficacia de nifedipino de acción corta frente a placebo en la prevención secundaria del infarto de miocardio. En total, el metaanálisis revisaba 16 ensayos con 8350 pacientes (12 ensayos realizados en pacientes con infarto de miocardio, 3 ensayos en pacientes con angina inestable y un ensayo en angina estable), concluyendo que el riesgo de mortalidad era un 16% superior al placebo, riesgo relativo ajustado 1'16 (IC<sub>95%</sub> 1'01-1'33), de nuevo dosis dependiente. El riesgo si se utilizaban dosis entre 30 y 50 mg/día era de 1'06 (IC<sub>95%</sub> 0'89-1'27), con dosis de 60 mg/día 1'18 (IC<sub>95%</sub> 0'93-1'50), y con 80 mg/día o superiores 2'83 (IC<sub>95%</sub> 1'35-5'93).

El tercer artículo, publicado a finales de 1995, era un estudio de cohorte (Pahor M, 1995) en el que se evaluaba la mortalidad por cualquier causa en 906 pacientes tratados crónicamente con diferentes hipotensores. El estudio ofrecía datos sobre un total de 3583 pacientes/año y concluía, al igual que los anteriores, que el riesgo relativo ajustado de fallecimiento por enfermedad cardíaca era superior en la población tratada con nifedipino de acción corta, si se comparaba con la tratada con betabloqueantes, riesgo relativo ajustado 1'9 (IC<sub>95%</sub> 0'8-4'3), siendo el riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa 1'7 (IC<sub>95%</sub> 1'1-2'7), de nuevo dosis dependiente. Además, en este estudio, los riesgos para padecimientos no fatales (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria e infarto no fatal), también se incrementaban en el grupo tratado con nifedipino de acción corta.

Estos datos resultaban sorprendentes por diversas razones, primordialmente porque los calcio-antagonistas llevan siendo utilizados en la terapéutica de la hipertensión y en la angina de pecho largos años, y la mayoría de los médicos, textos de terapéutica y autoridades sanitarias reconocían dichas indicaciones; sin embargo, si se revisa con detenimiento la literatura aparecen unos pocos datos hace ya años que debían habernos puesto sobre aviso (HINT, 1986).

La primera reflexión que ante estos datos podríamos hacer sería: ¿es posible que, aun a pesar de su efecto

favorable sobre dolor anginoso o tensión arterial estos fármacos no aumenten la supervivencia?, o ¿es que los métodos utilizados para detectar estos efectos no han sido los adecuados?.

La primera pregunta nos debe hacer pensar en el hecho de que durante el desarrollo e investigación clínica de muchos fármacos se buscan objetivos y se analizan parámetros de evaluación directamente relacionados con el propio mecanismo de acción de los fármacos, así por ejemplo, en la investigación con vasodilatadores, se pretende que bajen la presión arterial o que mejoren índices de funcionalismo cardíaco. Este tipo de parámetros de evaluación, conocidos como parámetros intermedios o subrogados, transmiten una idea de actividad del medicamento en el contexto fisiopatológico de la enfermedad, pero podrían no asociarse directamente con el objetivo último de la terapéutica, que en el caso de la hipertensión arterial y de la enfermedad coronaria no es disminuir la tensión arterial ni los episodios de dolor coronario, sino disminuir los riesgos vitales de estas enfermedades y por tanto prolongar la supervivencia de los pacientes afectados.

Podría señalarse la facilidad de manejar tales argumentos a posteriori, y tendrían razón quienes así lo hicieran, pero no es menos cierto que se trata de aprender de los errores pasados. Si bien el desarrollo de nuevos fármacos necesariamente debe empezar, por condicionamientos éticos y científicos, por la búsqueda de eficacia basada en parámetros intermedios objetivables a corto plazo y con un número pequeño de pacientes expuestos; no es menos cierto que a partir de ese momento, esté o no comercializado el medicamento, se hace necesario evaluar a largo plazo los objetivos sobre supervivencia y seguridad como única manera de situar a cada fármaco en el lugar que le corresponda dentro de la terapéutica.

En cuanto a la idoneidad de los métodos de investigación y análisis utilizados para establecer el balance beneficio-riesgo de los medicamentos, lo que se podría concluir es que todos los procedimientos tienen sus ventajas y desventajas ya sea por valoraciones éticas, fortaleza metodológica o en términos de rapidez de ejecución. Es cierto que los estudios observacionales tienen limitaciones, inherentes a su propio diseño, a la hora de probar hipótesis ya que es difícil controlar la totalidad de los sesgos y factores de confusión. Por otro lado, es bien sabido que el talón de Aquiles de los metaanálisis reside en los criterios de selección de los ensayos a metaanalizar, y que cuando los riesgos son muy pequeños, la inclusión o exclusión de un ensayo u otro puede alterar la significación estadística de todo el metaanálisis. Pero pensar que por ello el único método aceptable sería el ensayo clínico es una simpleza, el ensayo clínico es el único método experimental del que disponemos en la investigación clínica moderna, pero no está exento de problemas de diversa índole, éticos, de duración, tamaño muestral, etc. que a veces impiden su realización. En lo que a los estudios comentados se refiere, habrá que admitir que, aunque

criticables, sus conclusiones perduran, tal y como ha quedado establecido en las recomendaciones de la FDA, CPMP y las autoridades españolas, (FDA, 1996; CPMP, 1996; CNF, 1996) y hoy por hoy, la discusión no es tanto si nifedipino de acción corta aumenta el riesgo de infarto de miocardio de manera «estadísticamente significativa» o no, sino que sin duda alguna, lo que no ha demostrado es que prolongue la vida del paciente, aquello para lo que en teoría se debería haber prescrito.

Otra reflexión que conviene hacerse es la que se refiere a la costumbre, muy extendida entre los médicos, de suponer que la demostración de un efecto para un fármaco es extensible, casi automáticamente, al resto de los fármacos del grupo. Los datos derivados de los estudios aludidos han permitido centrar los efectos deletéreos de los calcio-antagonistas exclusivamente en nifedipino de acción corta, ya que el comportamiento de diltiazem y verapamil es distinto, y no se ha demostrado que se asocien con incremento de la mortalidad. No está tan claro lo que podría ocurrir con otras dihidropiridinas de perfil farmacocinético parecido al nifedipino, pues parece que el origen del problema podría estar en la respuesta neurohumoral a la vasodilatación rápida inducida por estas dihidropiridinas (Epstein M, 1996) y con amlodipino e incluso con nifedipino de liberación sostenida este último efecto no se produce. En todo caso este problema no está resuelto, ya que existen algunas sugerencias conflictivas al respecto procedentes de estudios todavía no publicados. Están en marcha multitud de ensayos que permitirán resolver las dudas sobre el efecto que otras dihidropiridinas, calcio-antagonistas e hipotensores tienen sobre la supervivencia en la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial a largo plazo.

Por último, otra reflexión sobre la que merece la pena detenerse, muy vinculada a las anteriores, supone la toma de conciencia sobre la necesaria actualización y formación continua que los profesionales de la salud debemos experimentar a fin de mantener al día nuestros conocimientos en todas las áreas, pero en particular en la terapéutica. Estas deliberaciones sobre nifedipino de acción corta, y sobre otros calcio-antagonistas nos debe hacer pensar en los criterios de selección que utilizamos a la hora de prescribir medicamentos.

En los últimos diez años la utilización de antihipertensivos en nuestro país se ha triplicado, casi todo a expensas de fármacos modernos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los calcio-antagonistas, sin que haya variado de forma significativa el uso de diuréticos o betabloqueantes. Resulta sin embargo que son estos grupos de fármacos los únicos que han demostrado verdaderamente ser útiles para prolongar la vida de los pacientes anginosos e hipertensos disminuyendo las complicaciones de la enfermedad hipertensiva y aumentando la supervivencia en pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

- CNF. Comisión Nacional de Farmacovigilancia. Sesión XXV, 12 de Marzo de 1996.
- Epstein M. Calcium antagonists: still appropriate as first line antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1996;9:110-121.
- FDA panel recommends minimal changes to calcium blockers. *Scip* 1996;2099:8-19.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-1331.
- Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol, or both. *Br Heart J* 1986;56:400-413.
- Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. Long term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:1191-1197.
- Psaty BM, Heckberg SR, Koepsell TD y cols. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-625.
- Report of the CPMP Expert group of 15 april 1996 to the CPMP plenary meeting. Calcium antagonist. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CPMP/386/96.

## 2.- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE <<TARJETA AMARILLA>>. AÑO 1996.

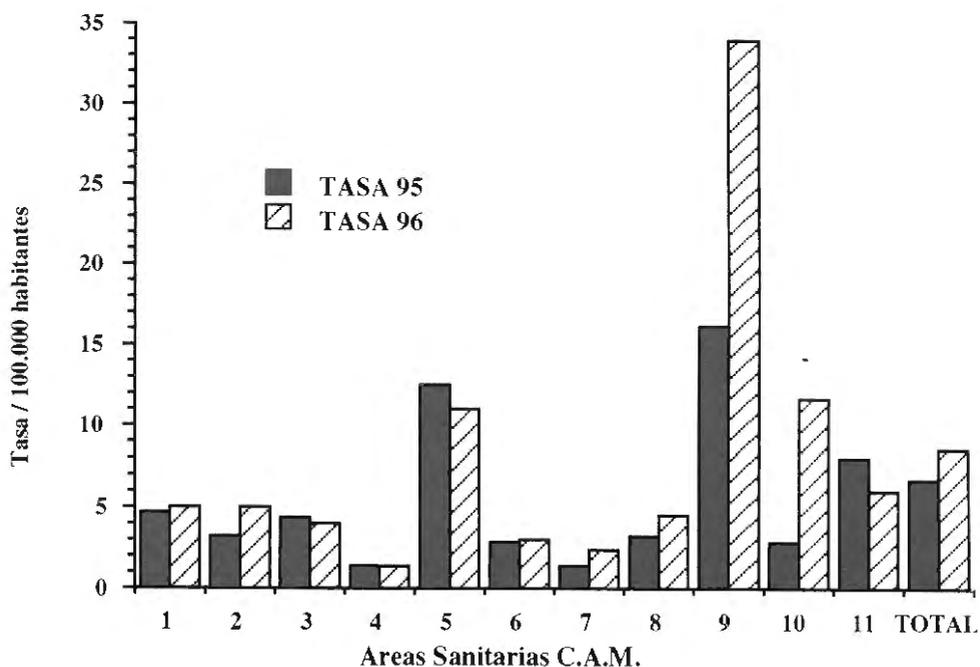
De nuevo presentamos los resultados del programa de tarjeta amarilla durante el período comprendido entre el 1 de Diciembre de 1995 hasta el 30 de Noviembre de 1996. En este período se han recibido 422 tarjetas amarillas; de ellas se han anulado 17, la mayoría por información insuficiente para establecer la secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción y por no aparecer el cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

El número de tarjetas amarillas se ha incrementado en un 29% respecto al año anterior. La tasa de notificación es de 8,5 por 100.000 habitantes y año, ligeramente superior a la

de hace dos años. Se mantienen las grandes diferencias en la tasa de notificación entre las distintas áreas, con incrementos notables respecto al año pasado en las áreas sanitarias 9 y 10, pequeños incrementos en el área 2 y 8 y ligeros descensos en el área 5 y 11 (Figura 1).

Han colaborado con el programa 259 profesionales sanitarios, de los que 83 habían notificado en años anteriores. El 56% de las notificaciones han sido enviadas por médicos de atención primaria, el 32% por médicos especialistas, el 11% por farmacéuticos y el 1% por enfermeras y consumidores. Proceden del medio extrahospitalario el 70,5% de las notificaciones y del medio hospitalario el 29,5%.

Figura 1.- Tasa de Notificación en la Comunidad Autónoma de Madrid por áreas.



Hasta el 30 de Noviembre se habían procesado e introducido en la base de datos nacional del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) 383 notificaciones, en las que se comunican 658 sospechas de reacciones adversas a medicamentos, atribuidas a 494 fármacos y 22 productos sanitarios.

El mayor número de notificaciones se concentra en los intervalos de edad de 25 a 49 años (27,4%) y en los mayores de 64 años (28,5%). El 57,8% de las notificaciones corresponden a pacientes de sexo femenino, y este predominio se mantiene en todos los intervalos de edad, excepto en los

niños con menos de 10 años, donde predominan los varones.

Se consideraron leves el 47,5%, moderadas el 36,5%, graves el 15% y en un 1% el desenlace fue mortal. De las notificaciones de varones, el 24% se consideraron graves frente a un 9,5% de las notificaciones recibidas de mujeres. El porcentaje de notificaciones graves comunicadas en el intervalo de edad < 24 años es del 23,6%, en otros intervalos de edad el porcentaje de notificaciones graves-mortales no supera el 15%. Del medio extrahospitalario se han recibido 20 notificaciones graves, el 7,4% de las procedentes de este medio asistencial, y del medio intrahospitalario 37 que

**Tabla I.- Frecuencia de comunicación de alteraciones en cada órgano en las notificaciones recibidas.**

ORGANO	FRECUENCIA	%NOTIFICACIONES n = 383
SNC, SNA, Psiquiátrico	109	28'4
Piel	84	22
Gastrointestinal	78	20'4
Trastornos Generales	62	16'2
Sangre	32	8'3
Respiratorio	29	7'6
Cardiovascular	29	7'6
Hepático	28	7'3
Genitourinario	19	5
Endocrino-Metabólico	18	4'7
Sentidos especiales	16	4'2
Musculoesquelético	14	3'6
Locales	7	1'8
Infancia-Neonatos	3	0'8

En una notificación pueden comunicarse alteraciones de distintos órganos.

representan el 32,7% de las notificaciones recibidas de hospitales, asimismo las 4 notificaciones con desenlace mortal proceden del medio hospitalario.

El 68% de las sospechas de reacciones adversas constaba en la literatura de referencia, en un 14% sólo había referencias ocasionales y en un 16% de las notificaciones no encontramos referencias de las mismas en los medios habituales: ficha técnica del medicamento y libros de consulta especializados. La relación de causalidad se consideró «posible» en el 58% y «probable» en el 1% de las notificaciones no conocidas. La relación de causalidad se consideró «probable» en el 62% de todas las notificaciones.

En la **tabla I** están representados los órganos implicados en las notificaciones según orden de frecuencia. Entre las notificaciones con manifestaciones gastrointestinales destacan seis hemorragias gastrointestinales, principalmente por antiinflamatorios no esteroideos: piroxicam (3), ácido acetilsalicílico (1) y dos notificaciones con especialidades para las que previamente no se había descrito este efecto: una de ellas en un paciente con antecedentes de úlcera sangrante que presentó melenas tres días después de suspender la especialidad con citidín monofosfato + hidroxibalamina + lidocaína). La otra en una paciente tratada con estreptoquinasa + estreptodornasa vía oral, también con antecedentes de úlcus péptico. También se han recibido dos notificaciones de pancreatitis, una de ellas en una paciente tratada con mercaptopurina + metotrexato + sulfametoxazol-trimetoprim y la otra en un paciente tratado con eritromicina.

En las notificaciones con alteraciones hepáticas los fármacos implicados con más frecuencia son los antituberculosos en cuatro notificaciones, antiinflamatorios no esteroideos en tres, psicofármacos en cuatro, isotretinoína

en dos, ticlopidina en otras dos y carmustina en tres de las notificaciones.

Los trastornos hematológicos se comunican en un 8% de las notificaciones recibidas, la mitad de ellos se consideran graves. También se consideran graves el 34,5% de las notificaciones con manifestaciones respiratorias y el 33% con manifestaciones endocrino - metabólicas, respectivamente.

En la **tabla II** están reflejados los grupos terapéuticos según el orden de frecuencia de notificaciones, considerando por separado cada uno de los fármacos incluidos en el grupo terapéutico. Los grupos terapéuticos implicados con más frecuencia en las notificaciones son los de sistema nervioso (incluidos analgésicos), los antiinfecciosos, los de sistema cardiovascular y los antiinflamatorios no esteroideos.

Los 10 fármacos considerados con más frecuencia sospechosos de haber producido reacciones adversas son: amoxicilina-clavulánico en 11 notificaciones; enalapril en 10; piroxicam en 9; ticlopidina, ciprofloxacino y carbamazepina en 8 notificaciones cada uno; amoxicilina, hidroclorotiazida-amilorida y aceclofenaco en 7 cada uno y ranitidina en 6.

En 57 notificaciones se consideró el acontecimiento grave: reacción adversa que amenaza directamente la vida del paciente, y en otras 4 el desenlace fue mortal. Destaca que en un alto porcentaje de las notificaciones, los fármacos utilizados eran varios.

Los antiinfecciosos son los fármacos implicados con mayor frecuencia en las notificaciones de reacciones adversas

**Tabla II.- Grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en las sospechas de reacciones adversas.**

GR TERAPEUTICO	FRECUENCIA	% NOTIFICACIONES n = 383
Antiinfecciosos	88	23
Nervioso	82	21'4
Cardiovascular	75	19'6
Locomotor	51	13'3
Digestivo-Metabólico	30	7'8
Respiratorio	30	7'8
Sangre-Hemateopoyéticos	25	6'5
Genitourinario	24	6'3
Terapia hormonal	10	2'6
Dermatología	6	1'6
Antineoplásicos	4	1
Varios	3	0'8
Antiparasitarios	2	0'5
Organos sentidos	1	0'3

% = Porcentaje de notificaciones en las que se ha considerado sospechoso un fármaco del grupo terapéutico.

**Tabla III.- Cuadros más frecuentes en las notificaciones de Reacciones Adversas Graves.**

REACCION ADVERSA	SEXO	EDAD	FARMACOS IMPLICADOS
<b>Hematológicas:</b>			
- Agranulocitosis	F	78	- Rifampicina + Etambutol + Estreptomina + Sulpirida + Trifusal
	M	63	- Alopurinol + Nitroglicerina + Captopril
	F	78	- Aceclofenaco
	F	55	- Metamizol + Norfloxacino
	M	9	- Antimoniato de Meglumina
	F	24	- Cefazidima + Ofloxacino
	M	64	- Dobesilato Ca + Pirenoxina + Glibenclamida + Cloxacilina + Vacuna Gripe
- Pancitopenia	M	75	- Metilprednisolona+Fluconazol
	M	70	- Albendazol + Ranitidina
- Anemia Aplásica	F	72	- Fenitoína + Clonixina + Metamizol + Lorazepam
	F	79	- Tielopidina
- Trombocitopenia	M	71	- Enoxaparina
- Anemia Hemolítica	F	78	- Diclofenaco
- Púrpura Trombopénica	M	40	- Ketoprofeno + Espiramicina-Metronidazol
<b>Respiratorias:</b>			
- Fibrosis pulmonar	M	86	- Amiodarona
- Disnea	M	27	- Carmustina
- Disnea+Tos	F	63	- Carbamazepina
- Edema de laringe	M	71	- Enalapril
- Hemoptisis	M	51	- Acenocumarol
- Eosinofilia pulmonar	F	40	- Alprazolam + Clomipramina + Sertralina
- Insuf. respiratoria	M	41	- Producto Homeopático I.-72
- Laringitis+bronquitis	M	3	- Vacuna Virus Gripe
- Infiltración pulmonar	M	1 Mes	- Vacuna DT
<b>SNC y Psiquiátricas:</b>			
- Ataxia	M	71	- Ferlecina
- Psicosis	M	25	- Fenproporex + FSH-LH + Gonadotropina
- Reacción paranoide+Confusión	F	20	- Diflucortaldona+Ranitidina
- Sd. Neuroléptico	M	57	- Flufenacina
- Coma+Somnolencia+Marco+Aum GPT+ Aum Nivel Carbamazepina	M	10	- Carbamazepina + Isoniazida

graves. Las manifestaciones graves comunicadas con más frecuencia con este grupo son las hematológicas, en las que se han implicado 9 antibióticos (Tabla III). Le siguen en frecuencia las cutáneas con un eritema multiforme comunicado con sulfametoxazol-trimetoprim y dos notificaciones de necrosis epidérmica tóxica, una de ellas en un paciente tratado con sulfametoxazol-trimetoprim, isoniazida-rifampicina, pirazinamida y fenitoína; y la otra en un paciente tratado con sulfametoxazol-trimetoprim, metamizol y clorazepato.

El segundo grupo farmacológico para el que se comunican con más frecuencia reacciones adversas graves es el de antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos. Las sospechas

de reacciones adversas comunicadas con ellos son hematológicas en cinco notificaciones (Tabla III) y cutáneas en dos: una necrosis epidérmica con ibuprofeno y otra con metamizol.

En tercer lugar están, en cuanto a frecuencia de reacciones adversas graves comunicadas, los fármacos del grupo cardiovascular. La mitad de los fármacos de este grupo son inhibidores del enzima convertidor de angiotensina y las manifestaciones clínicas descritas en las tarjetas amarillas son: un caso de agranulocitosis, un caso de edema de laringe, un caso de edema periorbitario, urticaria e insuficiencia circulatoria y un caso de marco e hiperpotasemia, que requirió ingreso durante 24 horas.

### 3.- ACTITUD DE LOS MEDICOS ANTE EL PROGRAMA DE NOTIFICACION ESPONTANEA: A PROPOSITO DE UNA ENCUESTA.

A principios de 1995, un grupo de médicos del área sanitaria 1, interesado en conocer las reacciones adversas que los médicos de su área observan durante su práctica asistencial, la actitud que tienen ante el programa de notificación espontánea y los motivos que pudieran explicar la baja tasa anual de notificación, contactaron con el centro de farmacovigilancia para el diseño de una encuesta que permitiera explorar estos aspectos.

Ellos mismos entregaron los cuestionarios a los coordinadores de cada centro para su distribución entre los 417 médicos de consultorio y centro de salud, tanto de medicina general como pediatría.

En la amplia respuesta obtenida para este tipo de encuestas, 67%, podría haber sido determinante la distribución personalizada en lugar de por correo. La respuesta de médicos de centro de salud fue masiva, con más del 80%; mientras que contestaron menos de la mitad de los médicos de consultorio que trabajan en el área, por lo que no puede saberse si las respuestas de este grupo de médicos reflejan la actitud de los médicos que trabajan en este modelo asistencial.

Para los médicos la posibilidad de aparición de reacciones adversas a medicamentos en sus pacientes es motivo de interés y preocupación, como puede deducirse de que casi la mitad de los médicos siempre incluyan en la anamnesis de sus pacientes preguntas sobre posibles reacciones adversas a los medicamentos que está utilizando. Además, más de la mitad de los médicos sospecha al menos una reacción adversa a medicamentos mensual, y casi un 10% ha sospechado una reacción adversa grave en los últimos 6 meses. Esta actitud es similar entre los médicos de consultorio y centro de salud.

Prácticamente todos los médicos consideran necesario un sistema centralizado que recoja las reacciones adversas a medicamentos, y también es muy elevado el número de médicos que considera que los profesionales sanitarios están obligados a notificar, especialmente entre los médicos de centro de salud.

Más de las tres cuartas partes de los médicos conocen la existencia del programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos a través de tarjeta amarilla; sin embargo, sólo poco más de una cuarta parte ha enviado alguna notificación a un centro de farmacovigilancia a lo largo de su ejercicio profesional.

Los médicos de centro de salud notifican a un centro de farmacovigilancia con más frecuencia que los de consultorio, puesto que una tercera parte de los primeros ha enviado alguna notificación, mientras que no llega a uno de cada cinco entre los médicos de consultorio. Estas diferencias

podrían explicarse por el diferente conocimiento de la existencia del programa de notificación espontánea en ambos grupos de médicos; mientras que casi un 90% de los médicos de centro de salud conoce el programa, sólo lo conocen poco más de la mitad de los médicos de consultorio. Sin embargo, la actitud de los médicos es similar en cuanto a notificar las reacciones adversas que sospechan en sus pacientes, puesto que la mitad de los médicos que trabajan en ambos modelos de salud ha notificado a algún lugar durante su ejercicio profesional, aunque difieren los lugares donde notifican: los médicos de consultorio lo hacen preferentemente al laboratorio farmacéutico. Es esperable por tanto, que una mayor difusión del programa de tarjeta amarilla entre los médicos de consultorio incremente la notificación a los centros regionales de farmacovigilancia.

Entre las principales razones aducidas por los médicos para no notificar al centro de farmacovigilancia de Madrid están, para casi la mitad de los médicos no saber si el tipo de reacción adversa observada debe ser comunicada, para casi un tercio de los médicos no tener disponibles tarjetas amarillas; y para uno de cada cuatro médicos la falta de tiempo. Otra de las razones aducidas con menos frecuencia es considerar que el perfil de reacciones adversas a los medicamentos comercializados es totalmente conocido; menos de un 10% de los médicos aducen como razón no saber qué es el centro de farmacovigilancia, concentrándose principalmente entre los médicos de consultorio.

Los resultados de la encuesta nos indican que, especialmente entre los médicos de consultorio, todavía es insuficiente el conocimiento del programa de notificación espontánea a través de tarjeta amarilla y la función de los centros regionales de farmacovigilancia, y que son necesarias medidas para conseguir una mayor difusión.

Pero más que conseguir que conozcan la existencia del programa, lo que realmente se pretende es conseguir la participación de los médicos, para ello es necesario hacer hincapié continuamente en lo que es necesario y útil comunicar. Quizás puedan servir como guía las dudas que se les presentan a los médicos sobre los acontecimientos adversos que aparecen en sus pacientes en relación con el uso de medicamentos y que son motivo de consulta a compañeros o al propio centro de farmacovigilancia, puesto que esa información es la que va a servir para generar hipótesis de trabajo sobre el riesgo de los medicamentos y la que puede determinar en un momento dado la modificación de uso, o la retirada de un medicamento.

Por último, queremos agradecer la respuesta de los médicos del área 1, que con su colaboración han contribuido a que conozcamos mejor la situación del programa de tarjeta amarilla en nuestra Comunidad.

## 4.- BREVES: CAMBIO DE NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD «ACTOL®» POR «NIFLACTOL®»

A partir del 8 de Enero de 1997, el laboratorio Upsa Médica de acuerdo con la petición del Ministerio de Sanidad y Consumo, sólo facilitará la especialidad ACTOL®, en todas sus presentaciones, bajo el nombre de NIFLACTOL®. Durante un período transitorio la dispensación se realizará indistintamente con los dos nombres comerciales (ACTOL® o NIFLACTOL®) y serán facturables por el sistema de Seguridad Social.

El cambio se debe a la similitud detectada en el nombre de dos especialidades con distintos principios activos: ACTOL® (ácido niflúmico) y ACFOL® (ácido fólico), que podía conducir a errores de dispensación, especialmente importantes puesto que el ácido fólico se prescribe en embarazadas durante los primeros meses de gestación.

### Reacciones adversas que deben notificarse.

- \* **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.**
- \* **Para todos los medicamentos:**
  - Reacciones graves, es decir, que determinen el fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

### Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dr. Antonio García García, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. María Mendoza Rivera, Dr. Jesús de Rosendo González, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita, Dr. Pedro Zapater Hernández. Secretaria de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

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

- |   |   |
|---|---|
| A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz).  | C. Martínez Garrido (Jefa de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal).  |
| E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área. Comunidad de Madrid).   | A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz).       |
| C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínica. Centro de Farmacovigilancia).                                  | I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid). |
| J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).  | E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos).              |
| I. Galende Domínguez (Farmacóloga Clínica. Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid). |   |

### Comunidad de Madrid



CONSEJERÍA DE SANIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES



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

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