

Tesi doctoral

# **Identificació de reaccions adverses greus a nous medicaments**

Montserrat Bosch Ferrer

Dirigida pel Dr. Joan-Ramon Laporte Roselló

2015

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

Universitat Autònoma de Barcelona

**UAB**

Universitat Autònoma de Barcelona







# **Identificació de reaccions adverses greus a nous medicaments**

Memòria presentada per Montserrat Bosch Ferrer,  
per a l'obtenció del títol de Doctora en Medicina i Cirurgia  
per la Universitat Autònoma de Barcelona

Director de la tesi: Dr. Joan-Ramon Laporte Roselló

2015

Programa de Doctorat (RD 778/1998) en Farmacologia  
Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia  
Universitat Autònoma de Barcelona



Universitat Autònoma de Barcelona





Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

El Dr. Joan-Ramon Laporte Roselló, Catedràtic del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FAIG CONSTAR: Que la present tesi doctoral, presentada per Montserrat Bosch Ferrer, amb el títol: "*Identificació de reaccions adverses greus a nous medicaments*", ha estat realitzada sota la meva direcció.

I per a què consti als efectes oportuns, signo la present a Barcelona, el trenta d'octubre de 2015.

Joan-Ramon Laporte Roselló







Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

Memòria presentada per Montserrat Bosch Ferrer per optar al grau de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona,

El treball "Identificació de reaccions adverses greus a nous medicaments" ha estat realitzat al Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Unitat Docent de la Vall d'Hebron, sota la direcció del Dr. Joan-Ramon Laporte Roselló.

Barcelona, 27 de novembre de 2015

Doctoranda

Montserrat Bosch Ferrer



A la meva família

Dedicar temps,  
escoltar amb atenció (per descobrir, conèixer i aprendre),  
estar en contacte amb els sentiments, tant amb els propis com amb els dels altres,  
acceptar sense jutjar,  
acompanyar sense forçar, ni en el temps ni en el rumb.

I créixer...comunicar és el que ens ajuda a créixer.

(El quadern de bitàcola: habilitats necessàries per a una bona comunicació.  
Ferran Ramon-Cortés)

## ABREVIATURES

---

A	acció farmacològica
AAS	àcid acetilsalílic
AC	assaig clínic
ADOPT	<i>A Diabetes Outcome and Progression Trial</i>
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
AINE	antiinflamatoris no esteroïdals
ALLHAT	<i>Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial</i>
APPROVe	<i>Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx</i>
ARA II	antagonistes dels receptors de l'angiotensina II
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AV	auriculoventricular
BART	<i>Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial</i>
BOE	<i>Diario oficial Boletín Oficial del Estado</i>
BTA	<i>Boletín Terapéutico Andaluz</i>
CAST	<i>Cardiac Arrhythmia Suppression Trial</i>
C/C	estudi de casos i controls
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEVIME	Centro vasco de información de medicamentos
COX-2	ciclooxigenasa-2
DILI	<i>Drug-induced liver injury</i>
EEUU	Estats Units
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
E <sub>T</sub>	efecte terapèutic
F	fàrmac
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FICF	Fundació Institut Català de Farmacologia
HBP	hipertròfia benigna de pròstata
HLT	<i>high level term</i>
HPS2-THRIVE	<i>Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events</i>
IBP	inhibidors de la bomba de protons
ICF	Institut Català de Farmacologia
ICS	Institut Català de la Salut
IECA	inhibidors de l'enzim convertiu de l'angiotensina
INFAC	<i>Información farmacoterapéutica de la comarca</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>

ISDB	<i>International Society of Drug Bulletins</i>
ISRS	inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina
MA	metanàlisi d'assaigs clínics
MAO-B	monoaminooxidasa B
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NC	notificacions de casos
NE	notificació espontània
OMS	Organització Mundial de la Salut
PPAR $\gamma$	receptors $\gamma$ activats pel proliferador peroxisomal
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PROactive	<i>PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events</i>
PROSEREME	Programa Selectiu de Revisió dels Medicaments Espanyols
PT	<i>preferred term</i>
RD	Reial Decret
RMP	<i>risk management plan</i>
SC	sèries de casos
SCOUT	<i>Sibutramine Cardiovascular Outcomes</i>
SEAS	<i>Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Estenosis</i>
SIETES	Sistema d'Informació Essencial en Terapèutica i Salut
SMART	<i>Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial</i>
SNC	sistema nerviós central
TEN	necròlisi epidèrmica tòxica
TG	Targeta Groga
THS	tractament hormonal substitutiu
TIC	tecnologies de la informació i la comunicació
TNF	factor de necrosi tumoral
UAB	Universitat Autònoma de Barcelona
UE	Unió Europea
VIH	virus de la immunodeficiència humana

# ÍNDEX

---

<b>1. Introducció .....</b>	<b>1</b>
1.1. Informació i coneixement .....	3
1.2. El programa de la Targeta Groga a Espanya .....	7
1.2.1. Els inicis .....	7
1.2.2. Construcció del Sistema Espanyol de Farmacovigilància .....	9
1.2.3. Naixement del Butlletí Groc .....	10
1.2.4. El consum de medicaments a Espanya .....	11
1.3. De la talidomida a l'actualitat: 50 anys de farmacovigilància .....	13
1.3.1. Farmacovigilància de primera generació .....	14
1.3.2. Farmacovigilància de segona generació .....	16
1.3.3. Farmacovigilància de tercera generació .....	18
1.4. Trenta anys de Targeta Groga a Catalunya i Espanya .....	20
1.4.1. Notificació espontània de patologia d'alta freqüència .....	22
1.5. Retirades de medicaments del mercat per motiu d'inseguretat .....	22
1.6. Per concloure... ..	28
<b>2. Objectius .....</b>	<b>29</b>
<b>3. Material i mètodes .....</b>	<b>33</b>
3.1. Classificació dels articles .....	35
3.2. Fàrmacs .....	36
3.3. Patologies .....	37
3.3.1. Per aparells i sistemes .....	37
3.3.2. Per mecanisme de producció .....	38
3.4. Identificació de les reaccions adverses .....	41
3.5. Identificació, accions reguladores i novetat del fàrmac .....	42
<b>4. Resultats .....</b>	<b>43</b>
4.1. Resultats generals. Anàlisi descriptiva .....	45
4.1.1. Fàrmacs implicats .....	46
4.1.2. Reaccions adverses .....	48
4.2. Anàlisi qualitativa de les parelles fàrmac-reacció adversa .....	50
4.2.1. Fàrmacs implicats .....	50
4.2.2. Reaccions adverses .....	59
4.2.3. Llista de parelles reacció adversa-fàrmac (segons MedDRA) .....	62
4.2.4. Anàlisi per períodes .....	66
4.2.5. Tipus de reaccions adverses segons el mecanisme de producció i la seva evolució en el temps .....	68
4.2.6. Identificació de les proves de les reaccions adverses .....	71

4.3. Anàlisi de les retirades de medicaments a Espanya entre 1982 i 2013 .....	73
4.3.1. Temps al mercat i valor intrínsec .....	73
4.3.2. Grups terapèutics .....	75
4.3.3. Reaccions adverses .....	76
4.3.3.1. Tipus de reaccions adverses segons el mecanisme .....	78
4.3.3.2. Detecció/identificació .....	79
<b>5. Discussió .....</b>	<b>81</b>
5.1. De què s'ha parlat a Butlletí Groc .....	83
5.2. Anàlisi de les retirades .....	84
5.3. Els AINE sempre han estat en el punt de mira .....	86
5.4. El naixement de les notícies e-butlletigroc .....	88
5.5. Limitacions de l'estudi .....	90
5.6. Unes pinzellades sobre novetats legislatives en farmacovigilància .....	92
5.7. Reflexions generals de farmacovigilància .....	94
5.8. Per acabar .....	96
<b>6. Conclusions .....</b>	<b>99</b>
<b>7. Bibliografia .....</b>	<b>103</b>
<b>Annexos. ....</b>	<b>117</b>
Annex 1. Categories dels articles publicats .....	119
Annex 2. Articles exclosos de l'anàlisi qualitativa .....	123
Annex 3. Articles repetits .....	127
Annex 4. Tipus de reaccions adverses i la seva identificació .....	133
Annex 5. Retirades de medicaments a Espanya entre 1982 i 2013 .....	141



## **1. Introducció**



## 1.1. Informació i coneixement

Sovint es descriu la nostra societat com la societat de la informació. Aquesta expressió pot ser interpretada de maneres molt diverses. Pot semblar que societat de la informació significa que tothom està informat o podria estar-ho. O bé que la informació és el motor del progrés, o de l'evolució d'algun indicador econòmic. També pot semblar que sigui una referència a l'abundància de nous suports, com telèfons intel·ligents (*smartphones*), tauletes tàctils (*tablets*); o a la de formes de comunicar, com l'adreça electrònica (*e-mail*), el programa de missatgeria instantània (*WhatsApp*) i similars, Google o les xarxes socials.

En el camp de la informació mèdica el terme societat de la informació també equival a l'existència i accessibilitat de grans repertoris d'informació sistematitzada, com per exemple PubMed (de la Biblioteca Nacional de Medicina dels Estats Units). En qualsevol cas, avui professionals i profans poden accedir a quantitats immenses d'informació a la xarxa, prement només el botó d'un buscador general, o d'altres maneres, també senzilles i pràcticament instantànies.

En medicina i en ciència en general, sobretot en centres acadèmics i en el sistema de salut, és essencial accedir a les noves informacions sobre els resultats de la investigació mèdica que generalment es publiquen en forma del que coneixem com a articles originals de recerca. En els darrers 25 anys, l'accés a la informació mèdica s'ha fet pràcticament universal. El desenvolupament de les tecnologies de la informació i la comunicació (TIC) i la seva aplicació global han augmentat de manera espectacular l'accés a la informació científica.<sup>1</sup> El problema ja no és accedir a la informació més recent, sinó més aviat saber-la validar, interpretar, seleccionar i integrar en el coneixement previ.

El coneixement és inabastable. Diàriament es publica una mitjana de 75 assaigs clínics controlats i 11 revisions sistemàtiques d'assaigs clínics.<sup>2</sup> Aquestes xifres mostren que per a un professional de la salut és pràcticament impossible mantenir-se al dia

individualment en la seva especialitat. El sistema de salut hauria de donar suport als professionals en aquesta qüestió, mitjançant tasques d'identificació de les novetats rellevants, la seva traducció en forma de recomanacions de pràctica clínica, la difusió dels missatges i el suport per portar-los a la pràctica. Això és particularment important perquè de fet el sistema de salut és una empresa de coneixements en la qual cada dia els professionals prenen milers de decisions basades en el coneixement. Per exemple, a Espanya es fan actualment més de 800 milions de receptes a càrrec del sistema nacional de salut. Són 800 milions de decisions basades en el coneixement (o en la ignorància, o en visions esbiaixades dels efectes beneficiosos i indesitjats dels fàrmacs). Convé, per tant, que el sistema de salut es doti de la capacitat per fer aquesta feina. El maneig del coneixement hauria de ser un component estratègic fonamental de totes les polítiques dels sistemes de salut.

És ben sabut per altra banda, que els valors del mercat (i concretament, pel que fa als medicaments, els de la indústria farmacèutica) constitueixen un important determinant del que s'investiga, de si els resultats es publiquen o no, de com es publiquen i del ressò que se'ls dona.<sup>3,4</sup> Tot això, dirigit pels departaments de màrqueting de les companyies, que són els que decideixen quins són els missatges que cal prioritzar i difondre per promoure la singularitat del seu nou medicament. Els interessos comercials, i no tant les necessitats clíniques o terapèutiques, són els principals determinants de la concepció, el disseny, l'anàlisi, la interpretació i la difusió de la recerca clínica.

Les consideracions anteriors tenen com a mínim dues implicacions generals:

La primera, que cal identificar el que és més **rellevant** per als pacients i per al sistema de salut entre els centenars de milers d'articles originals que es publiquen cada any en revistes mèdiques amb revisió per parells, que cal filtrar-los, avaluar-los, interpretar-los i integrar les noves dades generades per la investigació —la informació—, i posar-les en un context clínic i epidemiològic, així com també econòmic.<sup>5</sup> D'aquests processos, que es completen amb l'avaluació en la pràctica clínica de l'aplicació de les noves informacions, en neix el coneixement. Com diu Castells, la informació són les dades organitzades i

sistematitzades, mentre que el coneixement és la capacitat per a fer un ús adequat d'aquestes dades.<sup>6</sup>

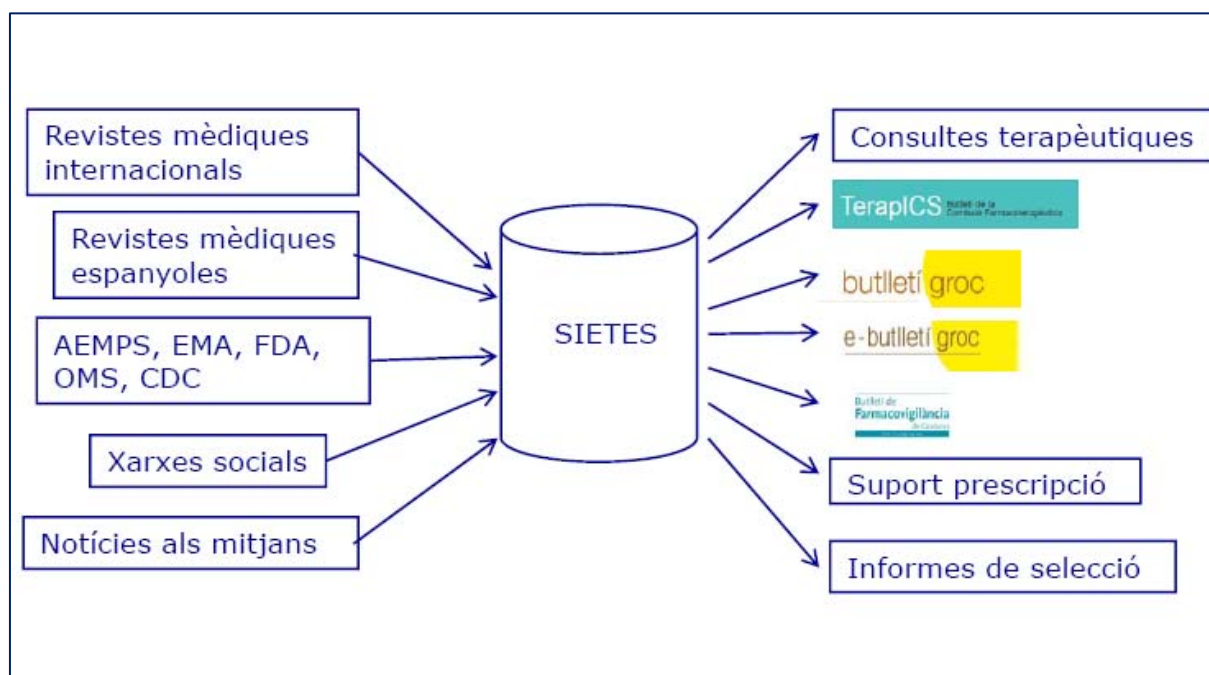
La segona, que cal garantir que aquesta activitat sigui **independent** d'interessos aliens als de la població, els pacients i el sistema de salut. Atesa l'allau d'informació —i de proves—, calen fonts d'informació sobre terapèutica que siguin fiables, sintètiques, pràctiques (orientades a problemes) i actualitzades. Les xarxes internacionals independents d'informació són indispensables, perquè constitueixen un contrapunt imprescindible per matisar la informació difosa per les companyies farmacèutiques. El Butlletí Groc és membre de la *International Society of Drug Bulletins* (ISDB),<sup>7</sup> una xarxa internacional de més de 80 butlletins i revistes independents sobre fàrmacs i terapèutica que es publiquen a més de 30 països.<sup>8,9</sup> La ISDB, creada l'any 1986 amb el suport de l'Oficina Regional Europea de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), promou la publicació d'informació independent i de qualitat sobre fàrmacs i terapèutica per als professionals de la salut i el públic. Els principals requisits per ser-ne membre són la independència editorial i financera, i la qualitat de la informació publicada.

La importància dels **butlletins independents** es va reflectir en un dels episodis cabdals de la història del Butlletí Groc l'any 2004, després del judici sobre la demanda d'una companyia farmacèutica contra el Butlletí. “Una victòria per a tots els butlletins independents sobre medicaments, i per a tots els professionals que creuen en el valor i la necessitat d'informació independent”. Així qualificàvem la resolució de la sentència. I conclouíem: “Ara tenim l'oportunitat —i la responsabilitat— d'aprofitar aquesta victòria per enfortir el Butlletí Groc com a un instrument que proposa una visió crítica i orientada als interessos dels pacients, en un context en el qual les novetats i notícies sobre medicaments són considerades més en funció dels resultats comercials (aquests sí, avaluats amb precisió) que en funció dels resultats terapèutics, els quals rarament són avaluats en la pràctica.”<sup>10</sup>

El Butlletí Groc ha format part d'un projecte que engloba diferents activitats d'informació sobre terapèutica dutes a terme a la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF), enteses com a servei, i entre les quals hi destaquem l'Índex

Farmacològic, el Butlletí d'Informació Terapèutica, el Sistema d'Informació Essencial en Terapèutica i Salut (SIETES), i la Consulta terapèutica.

Aquest projecte se situa en la intersecció entre l'allau d'informacions sobre medicaments i terapèutica, i la construcció del coneixement en terapèutica en el sistema de salut. La informació és filtrada, és a dir, avaluada en la seva rellevància clínica i sanitària i també en els seus mètodes, comparada i integrada amb altres informacions sobre la mateixa temàtica, i és eventualment convertida en missatges dirigits als professionals sanitaris, en forma de resposta a consultes terapèutiques, butlletins informatius, materials i sistemes electrònics de suport a la prescripció i informes de selecció de medicaments (vegeu la figura 1).



**Figura 1.** Fruit de la selecció i avaluació de les novetats més rellevants en terapèutica procedents de les principals revistes mèdiques, agències reguladores i altres mitjans, la informació orientada a una prescripció raonada és introduïda a la base de dades SIETES i convertida en diferents materials informatius per als professionals de la salut.

## 1.2. El programa de la Targeta Groga a Espanya

### 1.2.1. Els inicis

L'any 1968 es va posar en marxa el Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS. A Espanya, l'any 1973 s'havia publicat una Ordre Ministerial que establia l'obligatorietat per a metges i laboratoris farmacèutics de notificar reaccions adverses al Centre Nacional de Farmacobiologia, que llavors era el centre nacional de control tècnic dels medicaments.<sup>11</sup> En aquell moment, hi havia molt poca sensibilització per les reaccions adverses, i el procediment de notificació era complicat i poc àgil.<sup>12</sup>

A sol·licitud de la Divisió de Farmacologia Clínica de la UAB, ubicada a l'Hospital Vall d'Hebron, el maig de 1982 el *Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social* va finançar un projecte d'investigació per posar en marxa un sistema pilot de notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments a Catalunya.<sup>13</sup> El Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya, l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears i les dues facultats de medicina catalanes que hi havia aleshores van patrocinar el projecte, que es va iniciar oficialment l'octubre de 1982 amb l'enviament a tots els metges catalans d'un tríptic informatiu sobre el programa juntament amb documents de notificació (targeta groga), tot i que ja s'havien fet activitats de promoció del programa a diversos centres sanitaris. Així, la primera notificació es va rebre a finals de setembre de 1982 (vegeu les figures 2, 3 i 4).

**NOTIFICACIÓ VOLUNTÀRIA DE REACCIONS ADVERSES A MEDICAMENTS. LA TÀRGETA GROGA**

Es freqüent que el metge es trobi amb el dubte de prescriure o no un medicament, per por que aquest produeixi algun efecte indesejable greu. Darrerament la premsa general i els revistes de comunicació han fet referència a possibles greus efectes tòxics de determinats medicaments. Aquests articles —sovint mal documentats— van seguir generalment de la recepció de cartes en les que es diu que la informació era (o no) adequada, i que no hi ha motius de precaució. Entre tant, les autoritats sanitàries corresponents declaren que han demanat informació i documentació a algun altre país. Altres vegades es diu que un determinat medicament produeix algun efecte tòxic, però només en algunes poblacions, i que, donat que aquell efecte tòxic no ha estat observat, nosaltres semem "resistent". És que no hi ha reaccions adverses? O bé és que no les busquem? S'ha convingut repetidament en la necessitat d'un centre que pugui informar objectivament sobre els efectes dels medicaments.

Després de publicar l'Índex Farmacològic, i mentre es preparava la segona edició, la Divisió de Farmacologia Clínica de la Universitat Autònoma i l'Institut Català de Farmacologia enguany un programa de detecció de reaccions adverses a medicaments per un sistema de notificació voluntària del metge. Aquest projecte s'integra en la caixa de farmacovigilància de l'OMS, que actualment funciona a 23 països. Aquest programa col·laboratiu informacional ha permès la identificació d'algunes reaccions adverses greus, que altrament s'haurien detectat al cap de molts anys o no s'haurien detectat mai.

Afortunadament, les reaccions adverses produïdes per medicaments, tot i ser un problema important, no són molt freqüents, i quan apareixen no acostumen a ser molt greus. Però també és cert que de vegades l'administració de determinat medicament pot implicar un risc innecessari per al pacient, doncs podria també optar per un altre fàrmac alternatiu. De vegades una determinada reacció adversa és particularment probable només en alguns grups de pacients (vels, nens, dones embarassades, pacients amb insuficiència renal o hepàtica). Per tant moltes reaccions adverses poden evitarse, i llur prevenció depèn del metge i de l'ajut informatiu amb el que pugui comptar.

Un centre d'informació que sigui útil per als professionals sanitaris s'ha de nodrir d'informació proveïda per aquests mateixos professionals. Per aquest motiu us demanem la vostra col·laboració. D'aquí a pocs dies rebreu unes targetes grogues (en versions catalana i castellana) on, en pocs minuts, podeu notificar sospites de reaccions adverses produïdes per medicaments, seguint unes senzilles instruccions escrites a la mateixa targeta.

Per favor, no deixeu d'enviar-nos aquesta informació perquè no disposeu de tots els detalls que us demanem, perquè us sentiu controlats en la vostra prescripció i consultes, i no un organisme de control, o per temor que es trenqui la confidencialitat de les dades que ens doneu (mai no utilitzarem el nom del pacient ni el nom del metge per a l'anàlisi de les dades). No dubteu en posar-vos en contacte amb nosaltres si teniu algun dubte o suggeriment.

**PROGRAMA DE NOTIFICACIÓ DE REACCIONS ADVERSES A MEDICAMENTS AMB LA TÀRGETA GROGA**

Cap del Programa: Joan Ramon Laporte Roselló

Investigadora principal: Dolores Capella Hereu

Comitè executiu: Josep Maria Arrau de Balas  
Dolores Capella Hereu  
Xavier Coma Cerdas  
Marta Cisa Fusti Penas  
Lluís Izquierdo Mire  
Joan Ramon Laporte Roselló  
Miquel Forts Serra

Comitè consultiu: Albert Agustí Vidal  
Àngel Ballarín Agudo  
Marta Fiol Solà  
Amadeu For Tena  
Xavier Galceran Mestany  
Jaume Quintanilla Mares  
Francisco José Santencina  
Josep Lluís Tena  
Miquel Martí Marín  
Josep M<sup>a</sup> Moragas Vilas  
Josep Moya Iribar  
Jordi Peyri Rey  
Jaquim Plaça Montero  
Lluís Robert Tomàs  
Joan Robla Teixidor  
Jordi Roca Serra  
Miquel Rulland Barfies  
Josep A. Sàvia Miquel  
Jordi Sans Sabatés  
Andreu Segura Benedito  
Jordi Sator Galés  
Guillem Verger Garsa  
Francesc Vardell Vilas  
Sòlida Wessner Casas

Entitat financadora del Programa:  
Fondo de Investigaciones Científicas de la Seguridad Social (FyC) 789/811

Entitats patrocinadores:  
Departament de Sanitat i Seguretat Social  
Generalitat de Catalunya  
Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Bèlgica  
Estatut de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona  
Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona

Figura 2. Tríptic informatiu sobre el programa de la Targeta Groga.

**CONFIDENCIAL**  
**NOTIFICACIÓ DE SOSPIA DE REACCIÓ ADVERSA A UN MEDICAMENT**

1. Per favor, notifiqueu totes les reaccions a fàrmacs introduïdes recentment en el mercat i les reaccions greus a la nova o altres fàrmacs vacunals, produïdes farmacològicament, tòxic, iatrogenes, sense de conèixer l'origen i sense ha de ser considerades com a medicamentals.

2. Nombrar a la primera línia el fàrmac que considereu més sospitós d'haver produït la reacció.

3. Notifiqueu tots els efectes adverses produïts per un medicament, amb totes les informacions disponibles, amb excepció de les fàrmacs que no es troben a la llista de fàrmacs que s'ha de notificar.

4. No cal notificar la causa de la reacció, ni el nom del pacient, ni el nom del metge.

**NOM DEL PACIENT**      Sexe      Data de naixement      Pes (kg)

La B de      M      11      11      11

FARMACIS* (indiqui el nom comercial)	Dosi diària i via d'administració	Començament	Final	Motiu de la prescripció
NOVORIN 1000 mg/5 ml	1000 mg/5 ml	11-11-82	20-11-82	PROFÈ

\* Per a vacunes, indiqueu el número del lot.

REACCIONS	Començament	Final	Detençió (p. ex. mortal, recuperació, etc.)
NOVORIN 1000 mg/5 ml	11-11-82	20-11-82	NO

**OBSERVACIONS ADDICIONALS** Va aparèixer el 9è dia després de la vacunació pel xarxapí, tingent des de des dies abans febre i tota una producció. Una altra opció seria de febre → de reacció.

**METGE QUE NOTIFICA**

Nom:      Adreça:      Població:      Telèfon:      Data: 23/11/82

Per favor, indiqueu amb una creu si necessiteu més targetes

Figura 3. Primera targeta groga.

**NOTIFICACION VOLUNTARIA DE REACCIONES ADVERSA A MEDICAMENTOS. TÀRGETA AMARILLA**

INFORME ANUAL      NUMERO 1      ABRIL DE 1984

Divisió de Farmacologia Clínica  
Institut Català de Farmacologia  
Universitat Autònoma de Barcelona

Figura 4. Informe anual del programa de Targeta Groga.

Durant els dos primers anys de funcionament a Catalunya, es van fer activitats de promoció i difusió del programa:



- enviament de targetes grogues a tots els metges col·legiats;
- presentació del programa i dels seus primers resultats en centres d'atenció primària, en hospitals i reunions de societats científiques;
- edició del Butlletí Groc, que des de l'inici va ser el butlletí informatiu del programa distribuït gratuïtament a tots els metges col·legiats de Catalunya.

En aquests dos anys es van rebre 1.055 notificacions, amb una incidència de notificació similar a les de països amb una alta tradició d'activitats de farmacovigilància. Aquesta experiència va constituir el nucli inicial del *Sistema Español de Farmacovigilancia*.

### **1.2.2. Construcció del Sistema Espanyol de Farmacovigilància**

L'any 1983 el *Ministerio de Sanidad y Consumo* va assumir el programa i va designar a la Divisió de Farmacologia Clínica de la UAB com a representant espanyol en el Programa Internacional de Farmacovigilància de l'Oficina Regional Europea de l'OMS. A més, va sol·licitar a l'OMS assessorament sobre la necessitat i l'organització d'un sistema estatal de farmacovigilància. Després d'una anàlisi de situació per part d'una experta en medicaments de l'OMS, es va plantejar l'establiment de la farmacovigilància en dues fases: un període pilot de tres anys en centres de farmacologia clínica (el ja actiu a Catalunya juntament amb el Servei de Farmacologia Clínica de la Clínica Universitària de Navarra i el Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Valdecilla de Santander). Posteriorment, el 1985 el programa va ser generalitzat a la resta de les comunitats autònomes fins a 1989 (incorporació d'Astúries).

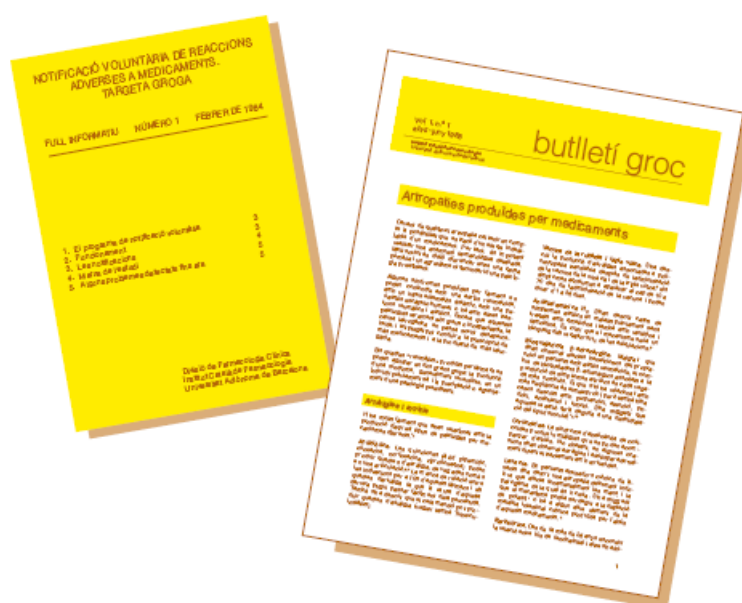
Al recentment creat Institut Català de Farmacologia (ICF) s'hi van formar els primers tècnics dels centres de farmacovigilància. Per mandat de la Direcció General de Farmàcia i del Ministeri de Sanitat, l'ICF va actuar com a centre coordinador fins al 1992, any en què la Direcció General va assumir la responsabilitat de la seva coordinació.

(Posteriorment aquesta funció ha passat a la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, AEMPS).

El juliol de 1985 es va celebrar a Barcelona la primera reunió de coordinació del programa, l'embrió del que seria posteriorment el *Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia*. Allà s'hi van acordar les característiques bàsiques del programa i de la seva coordinació. L'any 1987 es va constituir la *Comisión Nacional de Farmacovigilancia* com a òrgan consultiu de la *Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios* en matèria de seguretat de medicaments.

### 1.2.3. Naixement del Butlletí Groc

Des de l'inici de la Targeta Groga, els metges de Catalunya rebien per correu, tres o quatre vegades a l'any, un **butlletí informatiu** acompanyat de targetes grogues per notificar sospites d'efectes indesitjats de medicaments. La idea essencial era que a la vegada que es demanava als metges que notifiquessin experiències adverses amb medicaments, se'ls ofería una retroalimentació dels resultats del programa i informació sobre novetats en qüestions relacionades amb la iatrogènia produïda per medicaments (vegeu la figura 5). L'any 1988 aquest full informatiu trimestral sobre el programa de notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments a través de la targeta groga va ser substituït pel Butlletí Groc (vegeu la figura 6).<sup>14</sup>



Figures 5 i 6. Full informatiu que després es va convertir en Butlletí Groc.

Com indica el seu nom, Butlletí Groc va néixer associat al programa de farmacovigilància de la Targeta Groga. Fins al 2003 el Butlletí Groc va ser el canal informatiu del programa de farmacovigilància de la Targeta Groga. A partir d'aquell any el Departament de Sanitat i Seguretat Social (Departament de Salut a partir de 2006) de la Generalitat va iniciar la publicació d'un butlletí propi, el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya, i el Butlletí Groc va passar a ser l'òrgan de comunicació principal de l'ICF (el qual s'havia convertit en Fundació ICF, FICF, l'any 1998).

Des de 1984, la publicació periòdica dels resultats obtinguts en el programa de la Targeta Groga ha permès donar a conèixer noves associacions entre fàrmacs i reaccions adverses, així com altres qüestions rellevants en relació amb els medicaments d'ús més corrent, amb èmfasi en els d'introducció més recent (menys coneguts) i en característiques específiques del patró d'ús de medicaments a Espanya.

#### **1.2.4. El consum de medicaments a Espanya**

En aquests trenta anys a Espanya ha canviat radicalment l'**oferta i el consum de medicaments**.

A principis dels anys vuitanta a Espanya la regulació i la utilització de medicaments eren molt deficientes. S'aproven molts productes sense proves d'eficàcia clínica, sovint sense ni tan sols efecte farmacològic. Els productes sense eficàcia demostrada eren extraordinàriament populars. Els primers llocs de les llistes de vendes eren ocupats per vasodilatadors cerebrals, protectors capil·lars, hepatoprotectors, coenzims, etc. Més de la meitat dels medicaments prescrits al sistema nacional de salut eren combinacions a dosis fixes, molt sovint irracionals. Això es traduïa en un consum de medicaments amb importants limitacions de qualitat intrínseca: els medicaments amb eficàcia acceptable no eren ni un 40% dels consumits, mentre que un 26% tenien un valor intrínsec inacceptable des del punt de vista de relació benefici-risc.<sup>15</sup>

En aquell moment, a penes hi havia legislació sobre assaigs clínics, i la farmacovigilància era desconeguda gairebé per a tothom. En aquest context, no sorprèn que els primers resultats del programa sobre efectes adversos detectats que van motivar accions administratives van afectar medicaments amb un valor intrínsec dubtós, nul o fins i tot inacceptable, que ni tan sols havien estat autoritzats als països més avançats.

Durant els anys vuitanta l'oferta dels medicaments a Espanya va començar a canviar. El programa PROSEREME (Programa Selectiu de Revisió dels Medicaments Espanyols), impulsat per la Direcció General de Farmàcia del Ministeri de Sanitat i Consum, i iniciat el 1983, va retirar del mercat nombroses combinacions irracionals (d'amfetamínics com a anorexígens, d'antibiòtics, que contenien corticoides, de psicofàrmacs, etc.).<sup>16</sup>

D'altra banda, l'entrada d'Espanya a la Unió Europea (UE) va ser un impuls per a la renovació de l'oferta. La pertinença a la UE va afavorir que s'atorguessin preus més alts a medicaments més innovadors. Aquests nous medicaments —ara sí, d'eficàcia demostrada en assaigs clínics— a preus “europeus” (per ex., IECA i altres antihipertensius, ranitidina i altres) van desplaçar el consum des de les especialitats d'eficàcia no demostrada o de valor terapèutic dubtós, de preu més baix, cap a medicaments d'eficàcia demostrada. Això no implica que hagués “millorat” el consum de medicaments, sinó que simplement el consum va passar d'estar dominat per medicaments ineficaços o inacceptables, a estar-ho per altres medicaments d'eficàcia comprovada en assaigs clínics.

El 1987 es va publicar el primer formulari de medicaments per a l'atenció primària, una versió en espanyol de l'Índex Farmacològic, la primera edició del qual s'havia publicat a Catalunya el 1980.<sup>17</sup> En aquests anys van néixer diversos butlletins independents d'informació sobre medicaments: el *Boletín Terapéutico Andaluz* (BTA) l'any 1984, el Butlletí d'Informació Terapèutica de l'Institut Català de la Salut a Catalunya l'any 1987 (que després va passar a ser del Departament de Salut i després del CatSalut), i després l'any 1992 el *Boletín de Información Farmacoterapéutica* de Navarra i l'any 1998 el Butlletí INFAC (del Centre Basc d'Informació sobre Medicaments, CEVIME, creat l'any

1986). L'any 2011 va néixer TerapICS, el butlletí informatiu de la Comissió Farmacoterapèutica de l'ICS.

En els anys vuitanta i noranta, l'oferta i el consum de medicaments s'han modificat de manera radical. La llei 25/1990, de 20 de desembre, del Medicament (BOE 306, de 22 de desembre de 1990) va marcar l'inici de la modernització de la regulació del mercat farmacèutic. Els canvis en el sistema de salut també van determinar canvis en el consum. Fins als anys vuitanta, en els centres de salut s'hi atenia sobretot patologia aguda, que motivava l'ús d'antibiòtics i de medicaments simptomàtics per a quadres autolimitats. Progressivament, s'hi va anar atenant cada vegada més patologia crònica i factors de risc crònic, de manera que en 30 anys el consum de medicaments ha passat a estar dominat pels medicaments per a prevenció cardiovascular, psicofàrmacs, i per a patologia gastrointestinal i respiratòria. És significatiu, i a la vegada determinant de la importància de la patologia iatrogènica, que l'any 1990 es dispensessin 4,5 receptes per habitant a càrrec del sistema de salut, i que aquesta xifra fos de 19,8, és a dir 4 vegades més, l'any 2014. Aquests canvis en el patró de consum de medicaments han modificat els problemes d'inseguretat, que ara apareixen en un context d'ús crònic i de polimediació.

Les activitats de farmacovigilància s'han d'entendre en el conjunt de les dirigides a promoure i facilitar un ús el més òptim possible dels tractaments farmacològics. A més, "lluny de ser un instrument de control de l'Administració, els programes de farmacovigilància de la Targeta Groga, en el qual hi participen professionals sanitaris de tots els nivells assistencials, haurien de ser una proposta de formació permanent i una invitació a la reflexió crítica en el moment de prescriure medicaments".<sup>18</sup>

### **1.3. De la talidomida a l'actualitat: 50 anys de farmacovigilància**

Els efectes adversos dels medicaments empitjoren la qualitat de vida dels pacients, multipliquen els ingressos, allarguen l'estada hospitalària i augmenten la mortalitat.<sup>19</sup> Són causa d'un 10% dels ingressos hospitalaris<sup>20</sup> i d'un 10% de la patologia visitada a

atenció primària, i suposen una càrrega econòmica considerable per als sistemes de salut. Prop d'un 25% dels pacients ambulatoris en atenció primària pateixen una reacció adversa, la qual pot ser greu en un 13% dels casos.<sup>21</sup> En general, als països desenvolupats les reaccions adverses dels medicaments poden ser la tercera<sup>22</sup> o la quarta<sup>23</sup> causa de mort (després de l'infart de miocardi, l'accident vascular cerebral i el càncer, i per davant de la diabetis, la malaltia pulmonar obstructiva crònica i els accidents de trànsit). D'altra banda, en els darrers 15-20 anys s'ha disparat una forta polimediació entre les persones d'edat avançada,<sup>24</sup> la qual fa més probables les interaccions farmacològiques i augmenta la càrrega iatrogènica. Els efectes indesitjats afecten principalment les persones d'edat avançada,<sup>25</sup> les quals hi són més susceptibles que els joves. També la gent gran és molt polimedcada i al mateix temps és escassament estudiada en assaigs clínics: les mal anomenades "evidències" s'obtenen en pacients que no són representatius dels futurs usuaris dels fàrmacs.<sup>26</sup>

### 1.3.1. Farmacovigilància de primera generació

La farmacovigilància, "la detecció, avaluació, coneixement i prevenció dels efectes adversos dels medicaments",<sup>27</sup> va néixer fa 50 anys,<sup>28</sup> com a reacció al desastre de la talidomida. L'any 1961 un metge australià va escriure una carta breu a la revista *Lancet* en la qual descrivia que havia observat un augment de la freqüència d'anomalies congènites greus en nadons nascuts de mares que havien pres talidomida durant la gestació (vegeu la figura 7).<sup>29</sup>

#### THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

\* \* \* In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the fetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—Ed.L.

**Figura 7.** Carta a la revista *Lancet* del 16 de desembre de 1961.

La focomèlia és una malformació extremadament rara i va ser precisament aquesta raresa el que va cridar l'atenció i va ajudar a detectar i establir la relació causal amb l'exposició intrauterina a la talidomida, tot i que aleshores no hi havia sistemes formals de vigilància. Durant els primers anys, la farmacovigilància es va basar en casos anecdòtics i sèries de casos. La notificació espontània es basa en el judici clínic i se centra sobretot en els efectes rars, de manera que una malaltia rara té més probabilitat de ser notificada que situacions més comunes. Arran de la tragèdia de la talidomida els països més desenvolupats van instituir sistemes de recollida sistematitzada de notificacions sobre reaccions adverses a medicaments. Al Regne Unit el programa de notificació espontània de reaccions adverses (*yellow card*) es va iniciar l'any 1964.<sup>30</sup>

En els anys seixanta i a la primeria dels setanta, les malalties que encapçalaven les llistes de notificació espontània eren gairebé sempre reaccions de tipus B amb una baixa incidència general (d'1 a 20 per milió i per any)<sup>31</sup> – **discràsies hemàtiques**,<sup>32,33</sup> **reaccions d'hipersensibilitat aguda**,<sup>34</sup> **insuficiència hepàtica aguda i reaccions cutànies greus**.<sup>35</sup> En els primers 30 anys de la farmacovigilància (1963-93) l'acció reguladora també es va concentrar en reaccions adverses rares de tipus B.<sup>36</sup>

En una sèrie de cinc articles publicats l'any 1983 es van identificar 18 reaccions adverses a medicaments importants des de la talidomida a partir d'un procés de consens entre diversos professionals<sup>37</sup> i se'n van revisar els estudis, per avaluar com van ser descobertes.<sup>38,39</sup> De les 18 reaccions adverses, 15 eren de tipus B. En cinc casos, les dades procedien d'estudis observacionals, mentre que en els 13 restants l'alerta es va generar a partir de casos notificats.<sup>40,41</sup>

La notificació espontània ha identificat molts efectes adversos i ha ajudat a conèixer —i continua fent-ho— el seu curs clínic i el seu pronòstic, però no aporta una estimació de la incidència o del risc. La farmacovigilància de **primera generació** es va basar en les notificacions de casos i en sèries de casos generalment recollits a través de sistemes de notificació espontània.

### 1.3.2. Farmacovigilància de segona generació

Durant els anys setanta es van descobrir diversos problemes de seguretat a partir d'estudis que relacionen les dades de notificació voluntària amb dades de consum, per ex., risc de tromboembolisme venós en relació amb la dosi dels contraceptius orals,<sup>42</sup> i acidosi làctica amb fenformina.<sup>43</sup> El risc de crisi d'asma greu i de mort relacionada amb dosis altes d'isoprenalina va ser descobert vinculant estadístiques de mortalitat amb dades de vendes.<sup>44</sup> El mètode de cas-població ha estat una extensió d'aquesta estratègia, en la qual les taxes d'exposició entre casos incidents d'una situació concreta es compara amb les taxes d'exposició a la població general.<sup>45</sup> Ben aviat aquests estudis es van seguir dels primers estudis de casos i controls, per ex., sobre adenocarcinoma vaginal i dietilestilbestrol<sup>46</sup> i també de situacions més comunes i exposicions com el càncer d'endometri i el tractament hormonal substitutiu (THS),<sup>47</sup> hemorràgia gastrointestinal i àcid acetilsalicílic,<sup>48</sup> càncer hormonodependent i contraceptius orals,<sup>49,50,51,52</sup> accidents de trànsit i hipnosedants,<sup>53</sup> colecistitis i diürètics tiazídics,<sup>54</sup> i infart miocardi i contraceptius orals.<sup>55</sup> Gradualment, l'interès es va desplaçar des d'una perspectiva clínica a una perspectiva epidemiològica i dels efectes de tipus B rars i inesperats on els fàrmacs tenen una alta fracció etiològica (per ex., agranulocitosi,<sup>56</sup> reaccions d'hipersensibilitat<sup>57</sup>), a situacions més freqüents amb taxes d'incidència de l'ordre de  $10^2$ - $10^3$  per milió d'habitants i any, les quals són habitualment reaccions adverses de tipus A, evitables i relacionades amb la dosi, com l'hemorràgia digestiva relacionada amb els AINE,<sup>58</sup> o la mort per asma amb fenoterol.<sup>59</sup> Cal fer esment especial de l'estudi de cohorts sobre contraceptius orals del *Royal College of General Practitioner's* britànic.<sup>60</sup>

La rellevància de les taxes d'incidència i dels riscos relatius i absoluts es va reconèixer de manera creixent. Es va fer evident que si un fàrmac o grup de fàrmacs era responsable d'un 5% de tots els infarts de miocardi (amb una incidència de 2.000-2.500 casos per milió i per any<sup>61</sup>), causarà moltes més víctimes que un fàrmac que sigui responsable, per exemple, d'un 50% dels casos de síndrome de Stevens-Johnson (amb una incidència d'1 cas per milió per any<sup>62</sup>).



A la darrereria dels anys setanta i durant els vuitanta, es van publicar els primers estudis que vinculaven els registres de prescripció amb dades de pacients individuals.<sup>63,64,65,66</sup> Des d'aleshores, la recerca observacional sobre seguretat de medicaments ha estat impulsada sobretot per l'ús de bases de dades de salut, que ha estat anàloga a l'evolució de les TIC. En aquest període els efectes indesitjats descrits amb un impacte especialment alt sobre la salut pública van ser l'augment del risc d'**hemorràgia gastrointestinal** amb els AINE,<sup>67</sup> anticoagulants i antiagregants plaquetaris,<sup>68</sup> de **mort sobtada** amb els antipsicòtics,<sup>69,70</sup> de **caigudes**,<sup>71</sup> **fractura**,<sup>72</sup> **accidents de trànsit**,<sup>73</sup> **pneumònia**,<sup>74</sup> i probablement **demència**,<sup>75,76</sup> **càncer** i **mortalitat** global amb els fàrmacs hipnosedants,<sup>77,78</sup> de **fractura** i altres efectes adversos amb antidepressius,<sup>79,80,81,82</sup> i de **fractures** amb inhibidors de la bomba de protons.<sup>83,84</sup>

Des d'una perspectiva històrica, els **estudis observacionals** han configurat la **farmacovigilància de segona generació**. La recerca observacional ha fet excel·lents contribucions al coneixement i la comprensió de moltes reaccions adverses. No obstant, la validesa dels seus resultats està limitada pel risc d'errors de classificació d'exposicions i de resultats, i per les dificultats en fixar de manera precisa les dates de les exposicions i de l'inici de les patologies d'interès, biaixos i factors de confusió. A més a més, no es pot reduir o evitar el biaix de publicació mitjançant el registre obligatori dels estudis, perquè mentre no hi hagi transparència pública en el que es busca en una base de dades de salut, els laboratoris farmacèutics estaran disposats a desemborsar grans quantitats de diners només per tenir el dret de fer una ullada a la base de dades abans de registrar un protocol de recerca. D'altra banda, des que les companyies farmacèutiques són els principals patrocinadors de la recerca observacional, un biaix de prioritat dels laboratoris tendeix a prioritzar la recerca sobre qüestions d'interès més comercial que mèdic.

A la UE, tot i que s'han aconseguit avenços importants en el desenvolupament de programari (*software*) i procediments compatibles amb les diferents bases de dades sanitàries existents,<sup>85</sup> cal tenir en compte que la majoria d'aquestes bases de dades van ser creades i dissenyades amb finalitats administratives i no per fer-hi recerca epidemiològica. Per altra banda, és paradoxal que de moment no hi hagi sistemes

informatitzats per al seguiment i vigilància de les principals àrees d'innovació terapèutica actual: productes biotecnològics, fàrmacs per a la infecció per VIH o per virus de l'hepatitis C, oncològics i altres.

### 1.3.3. Farmacovigilància de tercera generació

Alguns efectes adversos importants s'han descobert en **assaigs clínics**. L'any 1991 l'assaig clínic CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) va mostrar que, contràriament a les expectatives i creences, el tractament antiarítmic profilàctic després d'un infart de miocardi augmenta la mortalitat.<sup>86</sup> Aquest risc es va confirmar en una revisió sistemàtica d'assaigs clínics.<sup>87</sup> Altres exemples destacats han estat un increment del risc d'insuficiència cardíaca amb doxazosina a l'assaig ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*)<sup>88</sup> i un augment de la mortalitat per càncer amb ezetimiba a l'assaig SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*).<sup>89</sup> L'any 2002 dos assaigs clínics de finançament públic sobre THS es van haver de suspendre a causa d'un augment del risc de càncer de mama, accident vascular cerebral i infart de miocardi entre els participants aleatoritzats a THS.<sup>90,91,92</sup> Durant els 8-10 anys previs, el THS havia estat massivament prescrit a dones menopàusiques, malgrat la manca de proves de qualitat que donessin suport als seus efectes beneficiosos. Les projeccions de població d'aquests resultats van suggerir desenes de milers de víctimes amb càncer de mama a Europa<sup>93</sup> i al Regne Unit,<sup>94</sup> i centenars de milers als Estats Units,<sup>95</sup> en un període de 10 anys.

L'any 2004, després de la retirada del mercat del Vioxx<sup>®</sup>, diverses metanàlisis d'assaigs clínics van mostrar que altres AINE, sobretot els més selectius sobre la COX-2 (com el celecoxib<sup>96</sup> o el diclofenac<sup>97</sup>) també augmenten el risc cardiovascular; l'impacte en salut pública pot ser de l'ordre de milers de morts cada any als EEUU. Al mateix temps, documents interns de la companyia descoberts durant les demandes per danys sobre el Vioxx<sup>®</sup> als EEUU van mostrar que l'empresa havia ocultat resultats incòmodes dels assaigs clínics i havia comès altres tipus de frau científic.<sup>98,99</sup> És paradoxal que, si bé ja hi

havia dades sobre risc cardiovascular dels inhibidors selectius de la COX-2 en els informes dels assaigs, al mateix temps aquests informes no eren fiables a causa de frau.

Les demandes judicials per compensacions poden generar informació rellevant i descobrir dades abans no disponibles sobre efectes adversos, pràctiques qüestionables dels fabricants, i insuficiències dels sistemes de regulació. Les demandes s'afegeixen als riscos i els costos del desenvolupament de nous medicaments, i constitueixen una mala manera d'influir sobre les decisions relatives als pacients o sobre les polítiques de salut.<sup>100</sup> Això posa en relleu la necessitat de metanàlisis acumulades d'assaigs clínics amb dades de pacients individuals sobre els medicaments nous i també els antics.

Des de 2004, diversos efectes adversos importants han estat descoberts a través de **metanàlisis i revisions sistemàtiques d'assaigs clínics**. Alguns exemples inclouen un augment inesperat d'ideació i comportament suïcida de 2% a 5% per any en nens i adolescents amb depressió tractats amb antidepressius ISRS,<sup>101</sup> intents de suïcidi en adults amb paroxetina,<sup>102</sup> ictus i mort en persones d'edat avançada amb antipsicòtics,<sup>103</sup> infart de miocardi amb rosiglitazona,<sup>104, 105</sup> infart de miocardi i mort cardiovascular amb anticolinèrgics inhalats,<sup>106</sup> augment d'un 10-12% del risc de diabetis amb estatines,<sup>107</sup> o els efectes adversos gastrointestinals i cardiovasculars dels AINE.<sup>108,109</sup>

Les metanàlisis d'assaigs clínics han confirmat el risc de càncer de mama, infart de miocardi, malaltia tromboembòlica i ictus associat a THS,<sup>90</sup> o el risc d'infart de miocardi associat a rofecoxib<sup>110</sup> La magnitud dels riscos registrats en assaigs clínics pot no ser necessàriament la mateixa que a la pràctica clínica. En principi, cal esperar una incidència més elevada i un pitjor pronòstic en els pacients de la pràctica real. Els senyals descoberts o avaluats en metanàlisis d'assaigs clínics es refereixen a situacions greus relativament freqüents i a medicaments de prescripció comuna; per tant, tenen un important impacte potencial sobre la salut pública. La metanàlisi d'assaigs clínics és la **farmacovigilància de tercera generació**, la qual ha contribuït en gran mesura al coneixement de les causes de l'actual epidèmia de mort i patiment causat per medicaments.

## 1.4. Trenta anys de Targeta Groga a Catalunya i Espanya

La notificació dels esdeveniments adversos sospitosos de poder ser causats per fàrmacs, sobretot si són poc coneguts o bé apareixen en pacients que prenen algun fàrmac de comercialització recent, permet conèixer millor el perfil d'inseguretat dels fàrmacs i contribueix a reduir els riscos en la població. Des de 1983 la Targeta Groga ha detectat nombrosos efectes adversos que eren desconeguts i ha estat la base de diverses decisions reguladores tendents a millorar la seguretat de l'ús dels medicaments (vegeu el Quadre 1).

**Quadre 1.** Efectes indesitjats detectats o confirmats amb la Targeta Groga a Espanya (reproduït de Bull Groc. 2008;21:5-8).

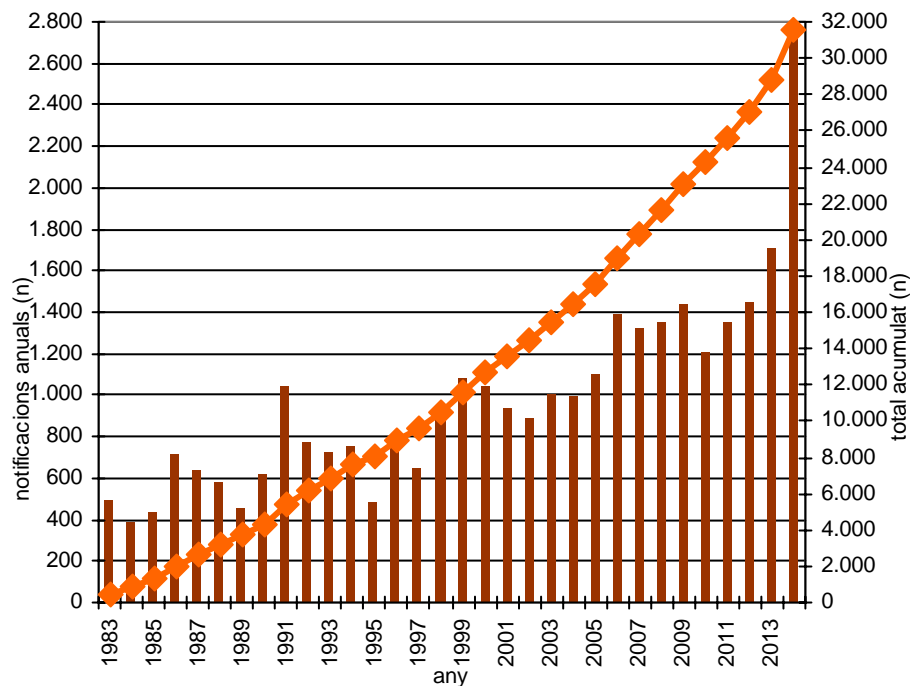
Senyals que van motivar la **retirada** de medicaments

- Agranulocitosi per **cinepazida**
- Hepatitis per **bendazac**
- Síndrome de Guillain-Barré per **gangliòsids**
- Hepatitis per **droxicam**
- Hipersensibilitat i hepatotoxicitat per **glafenina**
- Agranulocitosi per **piritildiona**
- Hepatotoxicitat per **ebrotidina**
- Rabdomiòlisi per **cerivastatina**
- Hepatotoxicitat per **nimesulida**
- Hepatitis per **Exolise®** (extret etanòlic sec de tè verd)
- Reaccions extrapiramidals i psiquiàtriques per **veraliprida**

Senyals que van motivar **canvis** en les condicions d'autorització

- Parkinsonisme i depressió per **cinnarizina** i **flunarizina**
- Alteracions del gust per **citolona**
- Dystonia aguda per **cleboprida**
- Infecció tuberculosa per **infiximab**

Des de 1983 fins a 2014, el Centre de Farmacovigilància de Catalunya ha rebut més de 42.000 notificacions de sospites de reaccions adverses a medicaments, de les quals prop de 32.000 han estat notificacions espontànies (vegeu la figura 8). Aquestes notificacions s'integren a la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància, que n'ha reunit més de 235.000.



**Figura 8.** Nombre de notificacions espontànies per any rebudes a Catalunya fins a desembre de 2014. La línia representa el nombre acumulat.

A més de servir per a identificar efectes adversos anteriorment desconeguts, la Targeta groga pot desmentir concepcions esbiaixades sobre la seguretat dels medicaments. Així per exemple, un recull de les primeres notificacions de sospites de reaccions adverses greus per **rofecoxib** i **celecoxib** va fer palès que els pacients tractats eren d'edat avançada i amb factors de risc de toxicitat digestiva, i no haurien estat inclosos en els assaigs clínics amb aquests fàrmacs.<sup>111</sup> Els sistemes de notificació espontània de reaccions adverses a medicaments també poden identificar casos de mal ús de medicaments. Per exemple, entre els primers casos notificats a Espanya de miopia aguda i glaucoma per **topiramate**, en totes les notificacions en què es coneixia la indicació del topiramate, aquesta era una indicació no aprovada.<sup>112</sup> La promoció i l'ús de medicaments en indicacions no autoritzades implica un risc d'efectes adversos greus a expenses d'una relació benefici/risc desfavorable, o si més no desconeguda. La notificació espontània genera informació i coneixement, i no seria possible sense la participació desinteressada dels professionals sanitaris.

#### **1.4.1. Notificació espontània de patologia d'alta freqüència**

Un infart de miocardi en un pacient que ha pres diclofenac, un càncer de mama en una usuària de THS, la mort per descompensació cardiovascular d'un malalt renal tractat amb epoetina, un infart en un diabètic tractat amb rosiglitazona, o fins i tot un suïcidi en un adolescent que pren paroxetina són casos poc susceptibles de ser notificats en una targeta groga. Es tracta de patologies molt comunes causades per medicaments d'ús molt ampli, i això determina que no cridin especialment l'atenció i no acostumin a desencadenar una sospita de relació causal. I no obstant, són patologies molt freqüents, si atenem als resultats d'estudis observacionals i de metanàlisis d'assaigs clínics. Per aquest motiu, cal complementar la Targeta Grogua amb altres sistemes de vigilància. Aquests sistemes no sols haurien de confirmar o desmentir la seguretat dels nous fàrmacs (una qüestió que ens interessa, però de manera secundària), sinó sobretot a confirmar la relació benefici/risc dels nous fàrmacs en la pràctica habitual. Haurien de contribuir a ajudar el clínic i el conjunt del sistema de salut a seleccionar els tractaments que consideri més adequats, sobre la base de la seva eficàcia, efectes indesitjats, costos i comoditat en la pràctica.

#### **1.5. Retirades de medicaments del mercat per motiu d'inseguretat**

Quan un medicament mostra un perfil d'efectes indesitjats que es considera inacceptable en relació a la seva indicació terapèutica, les autoritats reguladores poden emprendre diferents mesures: modificar el text de la fitxa tècnica per advertir del "nou" efecte indesitjat identificat o de noves contraindicacions (minimització de riscos), modificar les condicions d'ús (recepta hospitalària, visat per la inspecció, etc.), o bé, en els casos més greus o de més impacte sobre la salut pública, retirar el medicament del mercat.

Quan es pretén avaluar l'activitat de la farmacovigilància pels seus resultats, la variable que es considera més sòlida ("variable dura", en recerca clínica i en epidemiologia) és la

retirada del mercat. Per aquest motiu té interès analitzar els estudis que han avaluat els medicaments retirats, les causes de retirada, el temps que portaven comercialitzats, etc.

En diversos estudis s'han examinat les reaccions adverses que han conduït a la retirada del mercat, i s'hi ha avaluat el tipus de proves emprades per donar suport a la retirada, en diferents països i durant períodes de temps variables.

Spriet-Pourra i Auriche<sup>36</sup> van estudiar les retirades de medicaments als tres principals "mercats farmacèutics" europeus (Gran Bretanya, Alemanya i França) **des de començaments dels anys seixanta, just després de la retirada de la talidomida, fins al 1993**. En aquest període es van retirar 128 medicaments en els tres països; es va poder identificar el motiu de la retirada en 124. En 108 casos el motiu va ser una o més reaccions adverses (de vegades associades a manca d'eficàcia). Les causes de retirada van ser més d'un 20% per hepatotoxicitat (hepatitis fulminant), 11% per toxicitat hematològica (anèmia aplàstica, agranulocitosi, anèmia aplàstica i trombocitopènia), 10% neuropsiquiàtriques (sobretot síndrome de Guillain-Barré) i 8% cutànies greus (sobretot necròlisi epidèrmica tòxica i síndrome de Stevens-Johnson). Els autors van afirmar que la majoria d'aquestes reaccions adverses era de tipus B (però no en van precisar el percentatge exacte).

Bakke, Manocchia, de Abajo, Kaitin i Lasagna van examinar els nous fàrmacs aprovats **entre 1974 i 1993** al Regne Unit, els EEUU i Espanya, i que van ser després retirats per inseguretat. Dels 29 fàrmacs diferents retirats als tres països, a Espanya se'n van retirar 16.<sup>113</sup> Els principals grups van ser AINE i vasodilatadors. En alguns casos, no obstant (per ex., els gangliòsids o el nebacumab), la manca d'eficàcia va accentuar la qüestió de seguretat i va contribuir a la seva retirada. Tres fàrmacs (isoxicam, pirprofèn i terodilina) havien estat aprovats, però van ser retirats abans de ser comercialitzats. El temps mitjà des de la data d'aprovació fins a la retirada va ser de 65 mesos per als fàrmacs aprovats durant aquest període a Espanya. Les principals reaccions adverses que van motivar la retirada van ser la toxicitat hepàtica, les complicacions hematològiques i les reaccions cutànies greus, reaccions que són típicament de tipus B.

Un segon estudi sobre retirades de medicaments a Espanya a causa d'inseguretat, sobre el **període 1990-99**, va identificar 22 fàrmacs retirats per inseguretat.<sup>114</sup> En 18 casos (82%), les dades que van donar suport a la retirada procedien de notificacions de casos, sèries de casos o la combinació de dades d'assaigs clínics i de notificació de casos. Els efectes indesitjats hepàtics (8 casos) i cardíacs (5 casos) van suposar un 59% del total de retirades. Segons els autors, en 10 dels 22 casos (45%) la retirada va ser deguda a reaccions de tipus B. Quatre retirades es van basar en els resultats d'estudis observacionals amb un grup comparatiu de control.

En un estudi publicat el 2001 s'hi van avaluar les retirades de medicaments per inseguretat al mercat farmacèutic mundial entre **1960 i 1999**.<sup>115</sup> Entre els 121 productes identificats, un 42,1% van ser retirats només dels mercats europeus, un 5% del nord-americà, un 3,3% de Japó, Austràlia i Nova Zelanda, i un 49,6% en altres països. Per dècades, un 12,4% van ser retirats durant els anys seixanta, un 16,5% els anys setanta, un 39,7% els anys vuitanta, i un 31,4% durant els anys noranta. Els principals subgrups de fàrmacs implicats van ser els AINE (13,2%), analgèsics no opiacis (8,3%), antidepressius (7,4%) i vasodilatadors (5,8%). Les cinc principals causes de retirada van ser la patologia hepàtica (26,2%), hematològica (10,5%), cardiovascular (8,7%), dermatològica (6,3%) i oncològica (6,3%). Entre els 87 productes sobre els quals es coneixia aquesta dada, la mitjana de temps al mercat va ser de 5,4 anys; un terç van ser retirats durant els primers dos anys.

Clarke, Deeks i Shakir van avaluar les proves publicades que van motivar la retirada de medicaments per inseguretat de **1999 a 2001** dels mercats anglès i nord-americà.<sup>116</sup> Dels 11 medicaments retirats, la notificació espontània va donar suport a la retirada de 8 productes (73%), però només en 4 casos (36%) la notificació va ser l'únic mètode que va produir les dades necessàries per prendre aquesta decisió. Els resultats d'un assaig clínic van ser emprats per fonamentar les raons de la retirada de dos productes (18%) i els d'estudis observacionals en uns altres dos (18%).



A França, entre **1998 i 2004** es van retirar 21 medicaments per raons d'inseguretat.<sup>117</sup> Un 52% de les retirades van ser per reaccions de tipus B. Les patologies més freqüents van ser hepàtica (n=7), cardiovascular (n=4) o neurològica (n=3). En 19 retirades, les proves dels efectes indesitjats procedien de notificacions espontànies o de sèries de casos (en 12 casos les notificacions van ser l'única prova, en quatre la retirada es va basar en proves procedents de notificacions combinades amb estudis observacionals, en dos en la combinació amb un estudi observacional, i en els altres dos en la combinació amb els resultats d'estudis toxicològics en animals). Només en un cas la decisió de retirada es va basar exclusivament en els resultats d'un assaig clínic.

En un altre estudi a França, sobre el període **2005-11**,<sup>118</sup> es van retirar 22 principis actius: 10 per efectes cardiovasculars, 5 per efectes neurològics, tres per hepatotoxicitat, tres per reaccions cutànies greus i tres per efectes neuropsiquiàtrics. En comparació amb l'estudi anterior, fet pels mateixos autors, es va constatar un increment de les reaccions adverses cardiovasculars i psiquiàtriques com a causa de retirada del mercat. Aquestes reaccions són sovint de tipus A. De fet, en aquest estudi 15 retirades (un 68%) van ser degudes a una reacció de tipus A i 7 (32%) a una de tipus B. També havia canviat el mètode que va conduir al descobriment i avaluació de l'efecte advers: les notificacions de casos (19/22; 86,4%) i els assaigs clínics (13/22; 59,1%) van ser els mètodes més freqüents. En 5 de 22 casos (23%), les notificacions van ser l'única prova. No obstant, un 68% (15/22) de les decisions reguladores es van basar en múltiples fons de proves: per ex., en vuit casos es van emprar dades procedents de notificacions de casos i d'assaigs clínics. Els estudis de casos i controls o els de cohorts van ser utilitzats només en cinc casos.

Entre **1975 i 1999** als EEUU es van comercialitzar 548 fàrmacs, dels quals se'n van retirar 16 per inseguretat (fins a 2000). A més, es va introduir un requadre negre d'advertiment de seguretat en els envasos de 56 d'aquests medicaments (10,2%), i es van efectuar 81 modificacions "majors" de la fitxa tècnica. De les 16 retirades, 8 ho van ser per efectes indesitjats de tipus A i vuit per efectes de tipus B.<sup>119</sup> Una anàlisi de les reaccions que van motivar la introducció del requadre negre també revela que la meitat eren de tipus B.

McNaughton, Huet i Shakir<sup>120</sup> van revisar les proves que van donar suport a la retirada de medicaments per inseguretat a la UE entre **2002 i 2011**. Durant aquest període es van retirar 19 medicaments a causa d'inseguretat. Les notificacions de casos van ser citades en un 95% de les retirades (18/19), els estudis observacionals (de casos i controls o de cohorts) en un 42% (8/19), els assaigs clínics en un 63% (12/19), i les metanàlisis en un 26% (5/19). La patologia cardiovascular (majoritàriament de tipus A) va ser la principal causa de retirada (9/19), seguida de la patologia hepàtica (4/19) (de tipus B) i la neuropsiquiàtrica (4/19) (de tipus A i de tipus B). Els autors van concloure que durant el període 2002-11 va augmentar la proporció de retirades basades en estudis observacionals, assaigs clínics i metanàlisis d'assaigs clínics (que van ser usats per informar un 63% de les retirades durant el període d'estudi).

Malgrat l'heterogeneïtat d'aquests estudis, es pot constatar una tendència en el temps que descriu una proporció decreixent d'efectes adversos de tipus B com a causa de retirada, amb l'increment conseqüent de les de tipus A. Aquesta importància creixent de les reaccions de tipus A està lligada a l'ús també creixent de les proves procedents d'estudis observacionals i assaigs clínics en la presa de decisions en farmacovigilància per part de les autoritats reguladores, i, de fet, a la consideració implícita o explícita de la incidència i del nombre potencial de víctimes; aquestes consideracions no serien possibles solament amb sistemes de notificació espontània (vegeu la taula 1).

**Taula 1.** Estudis publicats sobre retirades de medicaments a diversos països.

Estudi (període retirades)	país (fàrmacs retirats, n)	reaccions de tipus B (%)	notificació de casos: espontània, CR o CS, n (%)	estudis observacionals, n (%)	assaigs clínics, n (%)	metanàlisis, n (%)
<b>Fins a 1993</b>						
Spriet-Pourra (1964-93)	RU, Alemanya, França (108)	Gairebé 100%				
Bakke (1974-93)	EEUU, Espanya, RU (29) (16 Esp.)	-	-	-	-	-
<b>Fins al 2000</b>						
Arnaiz (1990-99)	Espanya (22)	45% <sup>a</sup>	18 (82%); 14 (64% únic)	5 (23%)	4 (18%)	
Fung (1960-99)	Mundial (121)					
Clarke (1999-2001)	RU i EEUU (11)		8 (73%); 4 (36% únic)	2 (18%)	2 (18%)	-
Lasser (1975-2000)	EEUU (16)	50% <sup>b</sup>				
<b>A partir de 2000</b>						
Olivier (1998-2004)	França (21)	52%	19 (90%); 12 (57% únic)		1 (5%)	
Paludetto (2005-11)	França (22)	32%	19 (86,4%); 5 (23% únic)	5 (20%)	13 (59,1%)	
McNaughton (2002-11)	UE (19)	-	18 (95%)	8 (42%)	12 (63%)	5 (26,3%)

<sup>a</sup> 50% si s'inclou la síndrome de Guillain-Barré.

<sup>b</sup> No s'especifica a la publicació (segons l'anàlisi de les reaccions que van motivar la retirada).

Com es pot observar a la taula 2, la patologia hepàtica en els primers anys i la cardiovascular en els darrers han estat les principals causes de retirada de medicaments. Pel que fa als medicaments, els AINE han estat motiu de retirada des dels inicis de la farmacovigilància.

**Taula 2.** Estudis en els quals s'han avaluat les reaccions adverses implicades en les retirades i els principals grups de medicaments implicats.

Estudi (període retirades)	País (fàrmacs retirats per inseguretat, n)	Reaccions adverses motiu de retirada	Fàrmacs retirats
Spriet-Pourra (1964-93)	RU, Alemanya, França (108)	Hepatotoxicitat 20% Hematològiques 11% Neuropsiquiàtriques 10% Reaccions cutànies greus 8%	AINE (11,9%) Antibiòtics (6,3%) Analgèsics (5,5%) Antidepressius (5,5%)
Bakke (1974-93)	RU, EEUU, Espanya (29) (16 a Espanya)	Hepatotoxicitat (8/29, 27,6%) Hematològiques (4/29, 13,8%) Reaccions cutànies greus (4/29, 13,8%)	AINE (9/29, 31%) Vasodilatadors (4/29, 13,8%) Antidepressius (3/29, 10,3%)
Arnaiz (1990-99)	Espanya (22)	Hepatotoxicitat (8/22, 36,4%) Cardiovasculars (5/22, 22,7%)	
Fung (1960-99)	Mundial (121)	Hepatotoxicitat (26,2%) Hematològiques (10,5%) Cardiovasculars (8,7%) Dermatològiques (6,3%) Carcinogènesi (6,3%)	AINE (13,2%) Analgèsics no opiacis (8,3%) Antidepressius (7,4%) Vasodilatadors (5,8%)
Clarke (1999-2001)	RU i EEUU (11)	Cardiovasculars (5/11, 45%)	
Lasser (1975-2000)	EEUU (16)	Cardiovasculars (6/16, 37,5%) Hepatotoxicitat (4/16, 25%) Hematològiques (2/16, 12,5%)	AINE (4/16, 25%) Antihistamínics (2/16, 12,5%) Quinolones (2/16, 12,5%) Antihipertensius (2/16, 12,5%)
Olivier (1998-2004)	França (21)	Hepatotoxicitat (7/21, 33,3%) Cardiovasculars (4/21, 19%) Neurològiques (3/21, 14,3%)	
Paludetto (2005-11)	França (22)	Cardiovasculars (10/22, 45,4%) Neuropsiquiàtriques (8/22, 36,3%) Hepatotoxicitat (3/22, 13,6%) Reaccions cutànies greus (3/22, 13,6%)	
McNaughton (2002-11)	UE (19)	Cardiovasculars (9/19, 47,3%) Hepatotoxicitat (4/19, 21%) Neuropsiquiàtriques (4/19, 21%)	AINE (4/19, 21%) Fàrmacs per a l'obesitat (3/19, 15,8%) Antipsicòtics (2/19, 10,5%)

## 1.6. Per concloure...

En resum, des dels anys seixanta la farmacovigilància s'ha basat en la notificació de casos per part de professionals de salut. Des dels anys vuitanta, els estudis observacionals (sobretot en grans bases de dades administratives) han identificat nous efectes adversos de medicaments amb fort impacte de salut pública, i n'han quantificat el risc. Des dels 2000, els assaigs clínics i les metanàlisis d'assaigs clínics també han contribuït de manera significativa al descobriment i avaluació del risc d'efectes indesitjats relativament freqüents (1/100-1/1.000). Això confirma que cal complementar la notificació espontània de sospites de reaccions adverses a medicaments amb estudis observacionals, metanàlisis d'assaigs clínics i seguiment de pacients d'alt risc. D'altra banda, la introducció de centenars de medicaments biotecnològics en els darrers 20 anys també obliga a un seguiment intensiu, a curt i llarg termini, dels pacients tractats amb aquests nous fàrmacs.

El Butlletí Groc s'ha fet ressò de les novetats que s'han anat produint durant 30 anys en l'estudi dels efectes indesitjats dels medicaments i el seu impacte sobre la salut pública, i per tant pot ser un observatori del que s'ha descobert, ha preocupat i ha estat motiu de polèmiques en els darrers 30 anys.

## **2. Objectius**



L'objectiu d'aquest treball és examinar l'evolució dels mètodes, els fàrmacs i les patologies de més interès en farmacovigilància a través dels articles publicats al Butlletí Groc en un període de 23 anys.

De manera específica, hem analitzat:

- els fàrmacs i els grups de fàrmacs objecte de més interès en farmacovigilància,
- les reaccions adverses que generen més interès,
- els mètodes clínics i epidemiològics que han conduït a la identificació i avaluació dels riscos dels medicaments,
- els fàrmacs retirats a Espanya en els darrers 30 anys per inseguretats i el motiu de la retirada, i
- l'evolució en el temps (1988-2011) d'aquestes variables.





### **3. Material i mètodes**



Com s'ha dit a l'apartat d'Objectius, per estudiar l'evolució dels motius d'interès i els mètodes de la farmacovigilància, es van analitzar els articles publicats a Butlletí Groc des de l'any 1988 fins al 2011. Se'n van recollir les següents variables: any de publicació (de 1988 a 2011), volum (de l'1 al 24), número de butlletí (1 a 5), article (títol), categoria (amb el seu codi, vegeu més endavant), reacció (codi reacció), grup terapèutic (codi grup terapèutic) i principi actiu (codi principi actiu). Per a la inclusió i l'anàlisi de totes les variables es van utilitzar els programes de Microsoft Excel i Microsoft Access. Per a l'anàlisi estadística es va utilitzar el programa STATA 13.1.

### 3.1. Classificació dels articles

Des de l'inici de la publicació del Butlletí Groc l'any 1988 fins al 2011 hem publicat 107 números i un total de **244 articles**, que hem classificat en cinc **categories**:

- **Categoria I**, sobre notícies diverses, novetats de la targeta groga en termes d'evolució del nombre de notificacions, i recordatoris del que cal notificar i nous medicaments comercialitzats.
- **Categoria II**, sobre conceptes generals d'eficàcia i de toxicitat, polítiques de medicaments, mercat i legislació, i informació independent sobre terapèutica.
- **Categoria III**, sobre revisions de farmacologia clínica.
- **Categoria IV**, sobre relació benefici-risc.
- **Categoria V**, sobre efectes adversos de medicaments, en els quals s'hi descriuen reaccions adverses i fàrmacs implicats. Són els que s'inclouen en l'anàlisi descriptiva principal.

Dels articles sobre toxicitat (categoria V), hem seleccionat 132 parelles fàrmac-reacció adversa per a l'anàlisi qualitativa sobre mecanismes d'acció i identificació de la reacció adversa, després d'excloure els articles que tractaven sobre perfil general de toxicitat d'un fàrmac o grup de fàrmacs i les revisions d'una reacció adversa concreta per medicaments.

### 3.2. Fàrmacs

Els fàrmacs objecte dels 184 articles sobre toxicitat i els implicats en les 132 parelles fàrmac-reacció adversa van ser classificats segons la codificació dels subgrups terapèutics i els principis actius de l'*Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) de l'OMS.<sup>121</sup> D'acord amb aquesta classificació, els principis actius es divideixen en diferents grups segons l'òrgan o sistema sobre el qual actuen, i les seves propietats terapèutiques, farmacològiques i químiques. S'organitzen en grups a cinc nivells diferents. Els fàrmacs es classifiquen en 14 grups principals (1er nivell), amb subgrups terapèutics (2on nivell). El 3er i 4rt nivell són subgrups farmacològics i químics (que són els que hem utilitzat per codificar els subgrups tractats), i el 5è nivell correspon al principi actiu. Per exemple, per a la metformina la classificació i corresponent codificació seria:

A	<i>Alimentary tract and metabolism (1st level, anatomical main group)</i>
A10	<i>Drugs used in diabetes (2nd level, therapeutic subgroup)</i>
<b>A10B</b>	<b><i>Blood glucose lowering drugs, excl. insulins (3rd level, pharmacological subgroup)</i></b>
A10BA	<i>Biguanides (4th level, chemical subgroup)</i>
A10BA02	<i>metformin (5th level, chemical substance)</i>

Per tal de veure l'evolució en el temps dels fàrmacs implicats en les 132 parelles reacció adversa-fàrmac, es van descriure els grups principals anatòmics dividits en tres períodes (1988-93, 1994-99 i 2000-10) i se'n va avaluar el valor intrínsec (1=elevat, 2=dubtós, 3=nul, i 4=inacceptable) per a cada període.

### 3.3. Patologies

Les patologies objecte dels articles sobre efectes adversos van ser classificades seguint la terminologia MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) i segons el mecanisme d'acció.

#### 3.3.1. Per aparells i sistemes

Per a cada article classificat en la categoria V de toxicitat, hem descrit i classificat les reaccions adverses segons la terminologia de **MedDRA**. Aquest sistema segueix la classificació per **òrgans i sistemes**:

- Patologia de la sang i el sistema limfàtic
- Patologia cardíaca
- Patologia congènita, familiar i genètica
- Patologia de l'oïda i el laberint
- Patologia endocrina
- Patologia ocular
- Patologia gastrointestinal
- Patologies generals i lesions en el lloc d'administració (febre, astènia, miàlgies, alteracions del pes)
- Patologia hepatobiliar
- Patologia del sistema immunològic (reaccions d'hipersensibilitat i al·lèrgia)
- Infeccions i infestacions
- Lesions traumàtiques, intoxicacions i complicacions de procediments terapèutics
- Exploracions complementàries
- Patologia del metabolisme i la nutrició
- Patologia musculoesquelètica i del teixit conjuntiu
- Neoplàsies benignes, malignes i no especificades (inclosos quists i pòlips)
- Patologia del sistema nerviós
- Embaràs, puerperi i malalties perinatals
- Patologia psiquiàtrica
- Patologia renal i urinària
- Patologia de l'aparell reproductor i la mama
- Patologia respiratòria, toràcica i mediastínica
- Patologia de la pell i el teixit subcutani
- Circumstàncies socials

- Procediments quirúrgics i mèdics
- Patologia vascular

Per a la codificació de les reaccions adverses hem utilitzat el terme preferent (*preferred term*, -PT) en la majoria dels casos i, en alguns, el *high level term* (HLT). Cada terme de MedDRA assigna un codi numèric de 8 dígit.

### 3.3.2. Per mecanisme de producció

Per classificar les reaccions adverses segons el **mecanisme de producció**, s'ha utilitzat la classificació de Rawlins i Thompson, proposada per aquests autors l'any 1977. Aquesta classificació distingeix entre les reaccions adverses que resulten de l'acció i l'efecte farmacològic normal però exagerat (de tipus A o "*augmented*") i les que són degudes a causes no esperades a partir de les propietats farmacològiques conegudes del medicament a les dosis terapèutiques habituals (tipus B, "*bizarre*" o inesperat).<sup>122</sup> Tot i que és difícil generalitzar, a la taula següent es poden observar les principals característiques d'aquests dos grups de reaccions adverses.

**Taula 3.** Principals característiques diferencials de les reaccions adverses tipus A i tipus B.

Característica	Reaccions de tipus A	Reaccions de tipus B
Relació amb la dosi	Habitualment	Rarament
Predictible per les propietats farmacològiques	Habitualment	Rarament
Freqüència	Alta	Baixa
Gravetat	Habitualment són lleus	Proporcionalment més greus
Morbiditat	Alta	Baixa
Mortalitat	Baixa	Alta

Es calcula que prop d'un 20% de les reaccions adverses són de tipus B, i per tant poc predictibles.

Des dels inicis de la farmacovigilància s'ha intentat classificar les reaccions adverses segons el seu mecanisme de producció o altres característiques, a fi d'identificar-ne els

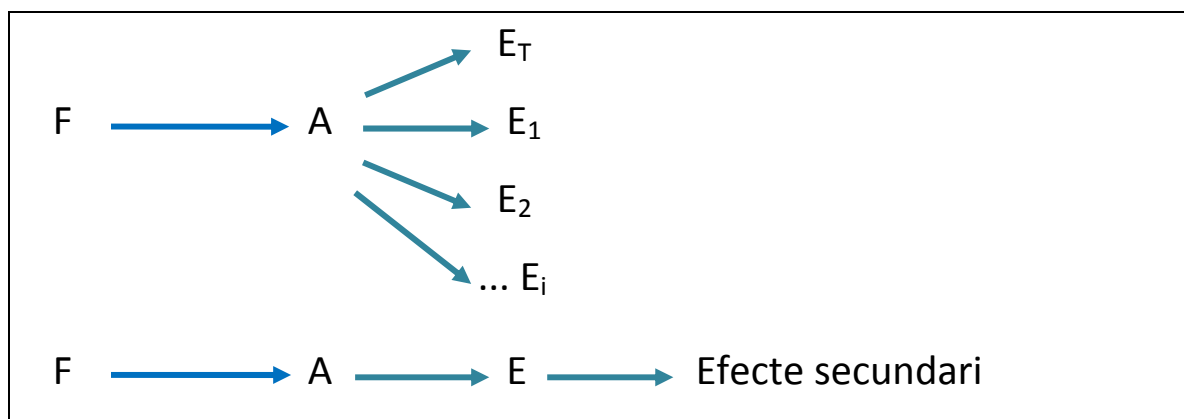
trets diferencials per sistematitzar el seu comportament i així predir els efectes adversos, o fins i tot evitar-los. Tot i que pot semblar factible des d'un punt de vista teòric, a la pràctica és difícil classificar totes les reaccions adverses en categories definides i excloents, perquè sovint se sobreposen elements relacionats amb mecanismes farmacocinètics o farmacodinàmics, del tipus de lesió i de la seva localització, així com del grup de població que habitualment es veu afectat. Per tant, les classificacions de reaccions adverses ens ajuden a comprendre'n millor els mecanismes de producció, però no s'acaben d'ajustar a la complexitat de la realitat clínica.

A la taula següent es presenta una de les classificacions que ajuda a comprendre els principals mecanismes pels quals es poden produir el efectes adversos.

**Taula 4.** Descripció de les reaccions adverses segons el mecanisme de producció i alguns exemples que ens ajuden a entendre-les.

Mecanisme	Descripció	Exemple
<b>Sobredosi relativa</b>	El fàrmac, administrat a les dosis terapèutiques, assoleix concentracions plasmàtiques superiors a les habituals o esperades.	Augment de la incidència de sordesa causada per amikacina en pacients amb insuficiència renal, si no s'ajusta la dosi.
<b>Efecte col·lateral</b>	Efecte inherent a la pròpia acció del medicament.	Broncospasme produït per bloquejadors $\beta$ -adrenèrgics.
<b>Efecte secundari</b>	La reacció és deguda a l'efecte farmacològic que es vol obtenir.	Diarrea causada per disbacteriosi intestinal provocada en administrar un antibiòtic sistèmic.
<b>Idiosincràsia</b>	El pacient té una sensibilitat alterada a un producte determinat, a causa de polimorfisme genètic o per causa desconeguda.	Incidència més alta d'efectes extrapiramidals produïts per fàrmacs neuroleptics entre els hidroxiladors lents.
<b>Tolerància</b>	Fenomen pel qual en l'administració repetida o crònica d'un fàrmac, sempre a la mateixa dosi, es redueix de manera progressiva la intensitat dels efectes.	Disminució de la intensitat de l'efecte analgèsic en l'administració crònica d'opiàcis.

A la figura 9 s'hi il·lustra de manera esquemàtica la diferència entre l'efecte col·lateral i l'efecte secundari a partir del fàrmac i la seva acció farmacològica.



**Figura 9.** Els efectes col·laterals són els que es deriven de l'acció farmacològica intrínseca del fàrmac (A); són generalment indestriables de l'efecte terapèutic (E<sub>T</sub>). Els efectes secundaris són els que deriven de l'efecte pretès del fàrmac.

A mesura que ha anat augmentant el coneixement sobre els mecanismes farmacològics, s'han suggerit nous criteris de classificació de les reaccions adverses. Des de la definició de Rawlins i Thompson diversos autors han proposat altres criteris i matisos que han permès caracteritzar noves situacions en les que un medicament produeix un efecte indesitjat. A la taula 5 s'hi amplia la classificació de Rawlins i Thompson dels tipus de reacció adversa.

**Taula 5.** Classificació ampliada dels tipus de reaccions adverses.

Tipus de reacció	Descripció	Exemple
<b>Tipus C</b>	Per administració prolongada. Es produeixen a conseqüència de l'ús crònic d'un determinat medicament.	Nefropatia per l'ús prolongat d'analgèsics o AINE.
<b>Tipus D</b>	Per efecte retardat o diferit. Es produeixen al cap d'un temps de la presa del medicament.	Carcinogènesi o la teratogènia deguda a l'administració de fàrmacs.
<b>Tipus E</b>	Per la retirada del medicament.	Síndrome d'abstinència als opiacis.
<b>Tipus F</b>	Deguda a fracàs del tractament, habitualment per interacció farmacològica.	Ineficàcia d'un contraceptiu oral per interacció amb un inductor enzimàtic.



De tota manera, excepte les de tipus F (per ex., la reducció o anul·lació de l'efecte antiagregant del clopidogrel pels inhibidors del CYP2C19), hem intentat incloure les altres reaccions descrites a la taula 5 en les de tipus A o B. Així per exemple, la síndrome d'abstinència per antidepressius ISRS (E) l'hem considerat de tipus A. Les de tipus D, en canvi, algunes les hem considerat de tipus A (per ex., la neoplàsia per immunosupressió del tacròlim i el pimecròlim, o el risc de càncer per contraceptius orals), i d'altres de tipus B (per ex., malformacions congènites per derivats de la vitamina A o per antidepressius ISRS, o la carcinogènesi per laxants amb fenolftaleïna).

Per a l'anàlisi estadística dels tipus de reaccions adverses segons el mecanisme de producció i la seva evolució en el temps es va calcular la prova de tendències de Cochran-Armitage.

### 3.4. Identificació de les reaccions adverses

Per tal d'avaluar les principals proves o estudis en els quals s'havien detectat les reaccions adverses de les parelles seleccionades fàrmac-reacció adversa, es van revisar les comunicacions de les agències reguladores i la informació publicada al Butlletí Groc i altres butlletins d'informació terapèutica, com la revista Prescrire. En cas que la comunicació o article de revista no informés sobre aquesta qüestió, es va fer una revisió bibliogràfica a través d'una cerca a Pubmed. Les proves es van classificar segons el disseny dels estudis per consens:

- estudis en animals (estudis *in vivo* o *in vitro* realitzats en animals d'experimentació);
- notificacions de casos (NC) individuals i/o sèries de casos (SC) publicats o notificats pels professionals sanitaris (notificació espontània de sospites de reaccions adverses, NE);
- estudis observacionals: estudis de cohorts o estudis de casos i controls;
- assaigs clínics aleatoritzats (AC), i
- metanàlisi d'assaigs clínics.

### 3.5. Identificació, accions reguladores i novetat del fàrmac

A partir de les notes de l'AEMPS, disponibles al web des de 1999,<sup>123</sup> d'algunes publicacions en les quals s'hi avaluaven les retirades per raons de seguretat (vegeu Introducció, Retirades de medicaments del mercat per inseguretat) i d'altres fonts,<sup>124,125</sup> així com de les comunicacions de riscos publicats al Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya,<sup>126</sup> es van identificar els fàrmacs retirats a Espanya des de 1982 fins al 2013. Es va realitzar una anàlisi descriptiva dels fàrmacs implicats, segons la classificació de l'ATC, i de les reaccions adverses que van motivar la retirada, segons MedDRA. Per a cada medicament retirat, es va determinar el tipus de reacció adversa que va motivar la retirada (A o B), les primeres proves fetes públiques de valoració causal entre fàrmac i patologia, i el temps des de la comercialització fins al descobriment de la reacció o fins a l'acció reguladora. Per a l'examen de la seva evolució en el temps, les anàlisis es van dividir en tres períodes: 1982-93, 1994-99 i 2000-13.

Per a l'anàlisi estadística de la identificació de les proves de les reaccions adverses i la seva evolució en el temps es va calcular la prova exacta de Fisher.

## **4. Resultats**



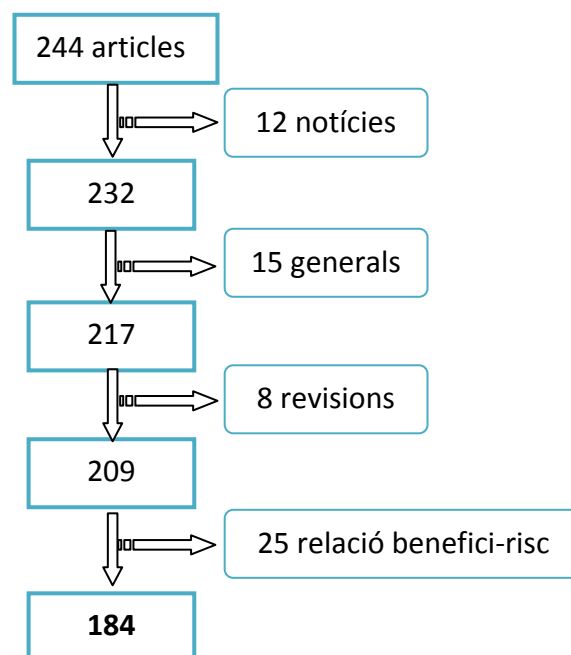
#### 4.1. Resultats generals. Anàlisi descriptiva

Des de l'inici de la publicació del Butlletí Groc l'any 1988 fins al 2011 hem publicat 107 números, dels quals hem identificat **244 articles** que hem classificat en cinc **categories**:

**Quadre 2.** Categories dels articles avaluats.

- I. Notícies diverses, novetats de la targeta groga i recordatori del que cal notificar
- II. Conceptes generals d'eficàcia i de toxicitat. Polítiques de medicaments, mercat i legislació. Generalitats sobre la informació independent sobre terapèutica
- III. Revisions de farmacologia clínica
- IV. Relació benefici-risc
- V. Efectes adversos de medicaments. **Aquests són els que vam seleccionar per fer l'anàlisi descriptiva general.**

A l'Annex 1 s'hi llisten els títols dels articles classificats en les categories I, II, III i IV. Tot seguit se'n detalla la selecció:



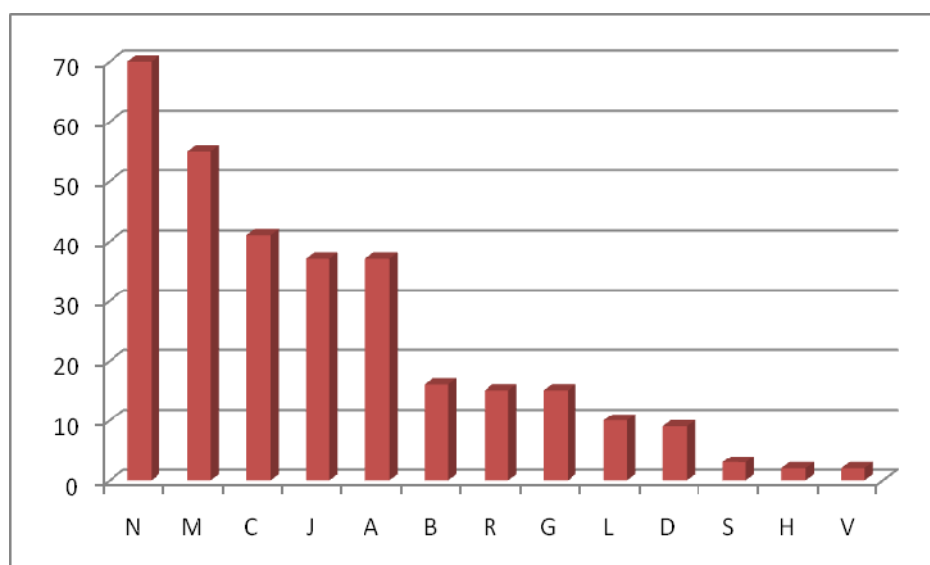
**Figura 10.** Selecció dels articles inclosos a l'anàlisi de toxicitat.

#### 4.1.1. Fàrmacs implicats

En els **184** articles classificats a la categoria V s'hi han tractat sobre **313 esments o citacions de fàrmacs**, els quals hem agrupat en **grups principals anatòmics** (primer nivell) per ordre de freqüència, segons el sistema de classificació ATC de l'OMS (vegeu la taula 6 i la figura 11).

**Taula 6.** Grups terapèutics implicats, segons la classificació ATC de l'OMS.

Grup principal	Codi ATC	n
Sistema nerviós central	N	70
Sistema musculoesquelètic	M	55
Cardiovascular	C	41
Antiinfecciosos sistèmics	J	37
Tracte alimentari i metabolisme	A	37
Hematològic	B	16
Respiratori	R	15
Genitourinari i hormones sexuals	G	15
Antineoplàstics i immunomoduladors	L	10
Dermatològics	D	9
Òrgans sensorials	S	3
Hormones sistèmiques, exclores sexuals	H	2
Varis	V	2
Altres (gelea reial)		1
<b>Total</b>		<b>313</b>



**Figura 11.** Fàrmacs sobre els quals s'ha tractat, agrupats segons l'òrgan o sistema sobre el qual actuen.

Grup principal	Codi ATC	n
<b>Sistema nerviós central</b>	<b>N</b>	<b>70</b>
	<b>N06</b> Antidepressius , Psicoestimulants i Fàrmacs en la demència (23)	
	<b>N05</b> Antipsicòtics, Ansiolítics, Hipnosedants (17)	
	<b>N02</b> Analgèsics (14)	
	<b>Altres<sup>a</sup></b> (16)	
<b>Sistema musculoesquelètic</b>	<b>M</b>	<b>55</b>
	M01 Antiinflamatoris (40)	
	M02 Analgèsics tòpics (6)	
	Altres <sup>b</sup> (9)	
<b>Cardiovascular</b>	<b>C</b>	<b>41</b>
	C09 IECA i ARA II (13)	
	C08 Bloquejadors dels canals del calci (10)	
	C10 Hipolipemians (5)	
	C07 Bloquejadors $\beta$ -adrenèrgics (4)	
	Altres <sup>c</sup> (9)	
<b>Antiinfecciosos sistèmics</b>	<b>J</b>	<b>37</b>
	J01 Antibacterians d'ús sistèmic (32)	
	Altres <sup>d</sup> (5)	
<b>Tracte alimentari i metabolisme</b>	<b>A</b>	<b>37</b>
	A10 Antidiabètics (11)	
	A02 Antiulcerosos (9)	
	A08 Fàrmacs antiobesitat (8)	
	A03 Procinètics (5)	
	Altres <sup>e</sup> (4)	
Hematològic	B	16
Respiratori	R	15
Genitourinari i hormones sexuals	G	15
Antineoplàstics i immunomoduladors	L	10
Dermatològics	D	9
Òrgans sensorials	S	3
Hormones sistèmiques, excloses sexuals	H	2
Varis	V	2
Altres		1
<b>Total</b>		<b>313</b>

<sup>a</sup> N04 Antiparkinsonians (6), N03 Antiepilèptics (5), N07 Altres fàrmacs per al SNC, com antivertiginosos, fàrmacs per a trastorns addictius, gangliòsids (5).

<sup>b</sup> M03 Relaxants musculars (3), M04 Antigotosos (3), M05 Fàrmacs per al tractament de malalties òssies, com bisfosfonats, ranelat d'estronci, denosumab (2), M09 àcid hialurònic (1).

<sup>c</sup> C02 Antihipertensius (3), C03 Diürètics (3), C01 Glucòsids i antiarítmics (2), C04 Vasodilatadors perifèrics (1), C05 Vasoprotectors (antivaricosos) (1).

<sup>d</sup> J07 Vacunes (2), J05 Antivírics sistèmics (2), J04 Antituberculosos (1).

<sup>e</sup> A05 Teràpia hepatobiliar (citolona) (2), A06 Laxants (2).

#### 4.1.2. Reaccions adverses

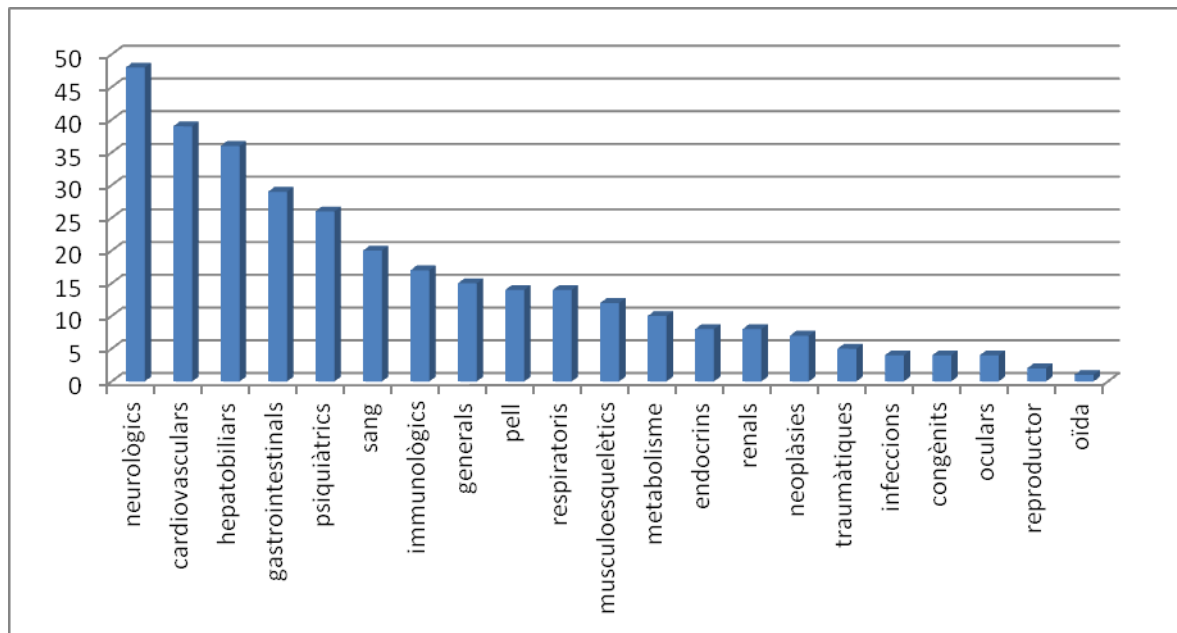
En els 184 articles, hi hem tractat sobre **323 reaccions adverses**, les més freqüents han estat les neurològiques (en 48 casos), la toxicitat hepàtica (en 36), la patologia gastrointestinal (en 29), la cardíaca (en 26) i la patologia psiquiàtrica (en 26 casos) (vegeu la taula 7).

**Taula 7.** Reaccions adverses, segons la Classificació MedDRA.

Reacció adversa	n
Patologia del sistema nerviós	48
Patologia hepatobiliar	36
Patologia gastrointestinal	29
Patologia cardíaca	26
Patologia psiquiàtrica	26
Patologia de la sang i el sistema limfàtic	20
Patologia del sistema immunològic	17
Patologia general i alteracions en el lloc d'administració	15
Patologia de la pell i del teixit subcutani	14
Patologia respiratòria, toràcica i mediastínica	14
Patologia musculoesquelètica i del teixit conjuntiu	12
Patologia vascular	13
Patologia del metabolisme i la nutrició	10
Patologia endocrina	8
Patologia renal i urinària	8
Neoplàsies benignes, malignes i no especificades (inclosos quists i pòlips)	7
Lesions traumàtiques, intoxicacions i complicacions de procediments terapèutics	5
Infeccions i infestacions	4
Patologia congènita, familiar i genètica	4
Patologia ocular	4
Patologia de l'aparell reproductor i la mama	2
Patologia de l'oïda i el laberint	1
	<b>323</b>

Si agrupem les cardíques i les vasculars, aquestes serien les segones en freqüència després de les neurològiques, amb un total de 39 casos, com s'observa a la figura 12.





**Figura 12.** Reaccions adverses agrupades segons la Classificació MedDRA.

A la taula 8 se'n llisten les més freqüents, les quals han estat la toxicitat hepàtica (en 36 casos), les reaccions d'hipersensibilitat (en 17), els trastorns digestius (en 13) i l'hemorràgia digestiva (en 11 casos).

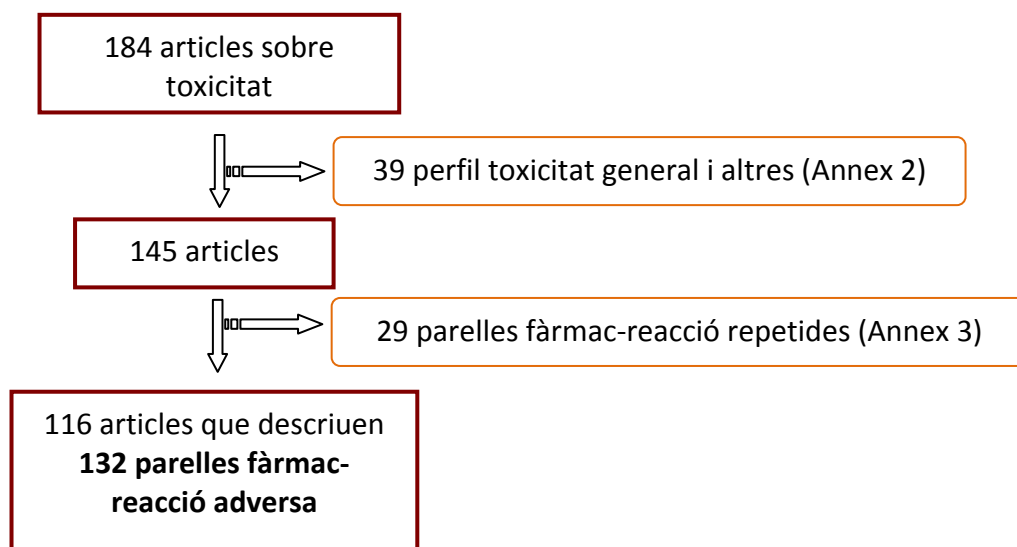
**Taula 8.** Principals reaccions adverses concretes implicades en els articles de toxicitat.

Hepatotoxicitat	36
Reaccions d'hipersensibilitat (inclòs l'angioedema i el xoc anafilàctic)	17
Patologia digestiva (nàusea, vòmits, diarrea, dispèpsia)	13
Hemorràgia gastrointestinal	11
Reaccions cutànies (dermatitis i erupcions cutànies)	8
Depressió	8
Infart de miocardi i cardiopatia isquèmica	8
Mort	7
Neoplàsies	7
Insuficiència renal	7
Arítmies greus	7

## 4.2. Anàlisi qualitativa de les parelles fàrmac-reacció adversa

Dels 184 articles sobre toxicitat, per a l'anàlisi sobre els mecanismes d'acció i la identificació de la reacció adversa hem exclòs els que tractaven sobre perfil general de toxicitat d'un fàrmac o grup de fàrmacs o revisions d'una reacció concreta per medicaments (per ex., alopecia per medicaments o artràlgies per medicaments), entre d'altres (vegeu l'Annex 2).

Hem seleccionat 145 articles sobre parelles fàrmac-reacció, de les quals no hem comptabilitzat les que es repeten (és a dir, que havíem tractat en més d'un número, vegeu l'Annex 3), i hem analitzat un total de 116 articles que descriuen 132 parelles fàrmac-reacció adversa (vegeu la figura 13).



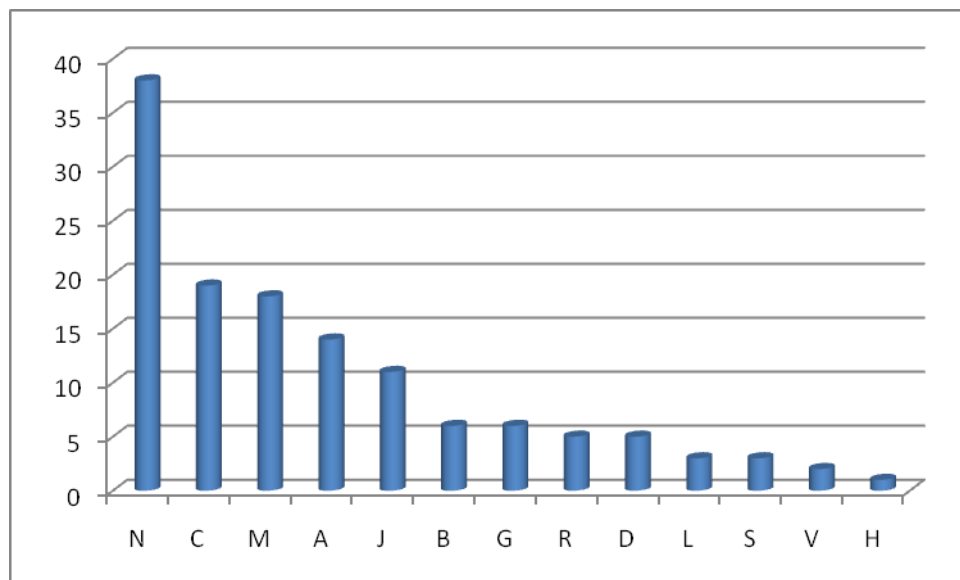
**Figura 13.** Selecció dels articles que descriuen una reacció adversa concreta associada a un fàrmac o grup de fàrmacs.

### 4.2.1. Fàrmacs implicats

Els fàrmacs implicats en les 132 parelles reacció adversa-fàrmac o grup de fàrmacs es descriuen a la taula 9 i la figura 14 (per grups principals), a les taules 10 i 11 (per subgrups terapèutics) i a la taula 12 (per subgrups farmacològics).

**Taula 9.** Fàrmacs implicats agrupats en **grups principals anatòmics** (primer nivell) per ordre de freqüència, segons el sistema de classificació ATC de l'OMS.

Grup principal	Codi ATC	n
Sistema nerviós central	N	38
Cardiovascular	C	19
Sistema musculoesquelètic	M	18
Tracte alimentari i metabolisme	A	14
Antiinfecciosos sistèmics	J	11
Hematològic	B	6
Genitourinari i hormones sexuals	G	6
Respiratori	R	5
Dermatològics	D	5
Antineoplàstics i immunomoduladors	L	3
Òrgans sensorials	S	3
Varis	V	2
Hormones sistèmiques, excloses sexuals	H	1
Altres (gelea reial)		1
Total		132



**Figura 14.** Grups de fàrmacs implicats en les reaccions adverses (Classificació ATC).

**Taula 10.** Grups principals anatòmics amb els subgrups terapèutics.

<b>Grup principal</b>		<b>Codi ATC</b>	<b>n</b>
<b>Sistema nerviós central</b>	<b>N</b>		<b>38</b>
		<b>N06</b> Antidepressius , Psicoestimulants i Fàrmacs en la demència (14)	
		<b>N05</b> Antipsicòtics, Ansiolítics, Hipnosedants (10)	
		<b>N02</b> Analgèsics (4)	
		<b>N04</b> Antiparkinsonians (4)	
		<b>N07</b> Altres fàrmacs per al SNC, com antivertiginosos, Fàrmacs per a trastorns addictius, gangliòsids (4)	
		<b>N03</b> Antiepilèptics (2)	
<b>Cardiovascular</b>	<b>C</b>		<b>19</b>
		<b>C09</b> IECA i ARA II (8)	
		<b>C08</b> Bloquejadors dels canals del calci (5)	
		<b>C10</b> Hipolipemians (4)	
		<b>C04</b> Vasodilatadors perifèrics (1)	
		<b>C05</b> Vasoprotectors (antivaricosos) (1)	
<b>Sistema musculoesquelètic</b>	<b>M</b>		<b>18</b>
		<b>M01</b> Antiinflamatoris (10)	
		<b>M05</b> Fàrmacs per al tractament de malalties òssies, com bisfosfonats, ranelat d'estronci, denosumab (3)	
		<b>M04</b> Antigotosos (2)	
		<b>M03</b> Relaxants musculars (2)	
		<b>M02</b> Analgèsics tòpics (1)	
<b>Tracte alimentari i metabolisme</b>	<b>A</b>		<b>14</b>
		<b>A10</b> Hipoglucemians (4)	
		<b>A02</b> Antiulcerosos (4)	
		<b>A08</b> Fàrmacs antiobesitat (2)	
		<b>A03</b> Procinètics (2)	
		<b>A05</b> Teràpia hepatobiliar (citolona) (1)	
		<b>A06</b> Laxants (1)	
<b>Antiinfecciosos sistèmics</b>	<b>J</b>		<b>11</b>
		<b>J01</b> Antibacterians d'ús sistèmic (10)	
		<b>J05</b> Antivírics sistèmics (1)	
Hematològic	B		<b>6</b>
Genitourinari i horm. sexuals	G		<b>6</b>
Respiratori	R		<b>5</b>
Dermatològics	D		<b>5</b>
Antineoplàstics i Immunomoduladors	L		<b>3</b>
Òrgans sensorials	S		<b>3</b>
Varis	V		<b>2</b>
Hormones sistèmiques (excloses sexuals)	H		<b>1</b>
Altres (gelea reial)			<b>1</b>
<b>Total</b>			<b>132</b>

**Taula 11.** Fàrmacs implicats agrupats per **subgrup terapèutic** (segon nivell de l'ATC).

N06	14	Psicoanalèptics: antidepressius, psicoestimulants, fàrmacs per a la demència
M01	10	Antiinflamatoris i antireumàtics
J01	10	Antibacterians sistèmics: quinolones, macròlids, tetraciclins, beta-lactàmics
N05	10	Psicolèptics: antipsicòtics, hipnosedants, ansiolítics
C09	8	Fàrmacs actius sobre el sistema renina-angiotensina: IECA, ARA II
C08	5	Bloquejadors dels canals de calci
N02	4	Analgèsics
B01	4	Antitrombòtics (antiagregants plaquetaris, antagonistes vitamina K)
A10	4	Hipoglucemiants
G03	4	Hormones sexuals (contrceptius hormonals, estrògens i progestàgens, ciproterona)
A02	4	Fàrmacs per acidesa: antiulcerosos (antihistamínic H <sub>2</sub> , IBP), antiàcids
N04	4	Antiparkinsonians
N07	4	Altres fàrmacs per al SN (antivertiginosos, fàrmacs per a trastorns addictius, gangliòsids)
C10	4	Hipolipemiants (estatines, altres hipolipemiants - ezetimiba)
M05	3	Fàrmacs per al tractament de malalties òssies (bisfosfonats, ranelat d'estranci, denosumab)
S01	3	Oftalmològics (antinfeciosos, antiglaucoma)
R06	2	Antihistamínic sistèmic
A08	2	Fàrmacs antiobesitat (anorexígens d'acció central, rimonabant)
L04	2	Immunosupressors - selectius, anti-TNF, inhibidors interleucina (anakinra, ustekinumab)
N03	2	Antiepilèptics
B03	2	Antianèmics
R03	2	Fàrmacs inhalats per a l'obstrucció vies aèries (antiasmàtics, estimulants beta)
A03	2	Fàrmacs per a alteracions funcionals digestives: procinètics (metoclopramida, cisaprida)
G04	2	Preparats urològics: fàrmacs en la HBP, altres urològics (sildenafil)
M03	2	Relaxants musculars - clormezanona, carisoprodo
M04	2	Antigotosos (inhibidors producció àcid úric – al-lopurinol, colquicina)
D10	2	Antiacneics (tòpics i sistèmics)
D01	2	Antifúngics tòpics (imidazòlics)
V06	2	Nutrients (aminoàcids)
M02	1	Preparats tòpics per al dolor osteoarticular (AINE tòpics, capsaïcina)
J05	1	Antivírics sistèmics
A05	1	Tractament hepatobiliar - citiolona
A06	1	Laxants
L01	1	Citostàtics
D11	1	Altres preparats dermatològics (per a dermatitis - tacròlim, pimecròlim)
C04	1	Vasodilatadors perifèrics - buflomedil, naftidrofuril
C05	1	Vasoprotectors: antivaricosos
R01	1	Preparats nasals
H05	1	Homeòstasi del calci
altres	1	Gelea reial

**Taula 12.** Fàrmacs per **subgrups farmacològics** (tercer nivell de l'ATC). Els tractats amb més freqüència han estat els antidepressius i els AINE:

Subgrup farmacològic	codi ATC	n
<b>Sistema nerviós central (38)</b>		
Antidepressius (tricíclics i ISRS)	N06A	12
Hipnosedants (benzodiazepines i relacionats)	N05C	6
Fàrmacs dopaminèrgics	N04B	4
Altres analgèsics i antipirètics (AAS, paracetamol, metamizol, glafenina)	N02B	3
Antipsicòtics	N05A	3
Antiepilèptics	N03A	2
Antivertiginosos (cinnarizina, flunarizina)	N07C	2
Ansiolítics (carbamats - meprobamat)	N05B	1
Psicoestimulants (amfetamina, modafinil)	N06B	1
Fàrmacs per a la demència	N06D	1
Fàrmacs per a trastorns addictius (vareniclina)	N07B	1
Altres fàrmacs sobre SNS (gangliòsids)	N07X	1
Opiacis	N02A	1
<b>Sistema cardiovascular (19)</b>		
IECA	C09A	7
Bloquejadors canals calci selectius amb ef. cardiovasc. predominants (dihidropiridines, mibefradil)	C08C	4
Hipolipemians	C10A	4
Vasodilatadors perifèrics (buflomedil, naftidrofuril)	C04A	1
Tractament antivaricosos (altres esclerosants – dobesilat càlcic)	C05B	1
Bloquejadors canals calci selectius amb ef. cardíacs directes (verapamil, diltiazem)	C08D	1
Antagonistes de l'angiotensina II	C09C	1
<b>Sistema musculoesquelètic (18)</b>		
AINE (clàssics i coxibs)	M01A	10
Fàrmacs sobre l'estructura òssia i la mineralització (bisfosfonats i altres – estronci, denosumab)	M05B	3
Relaxants musculars centrals (clormezanona, carisoprodol)	M03B	2
Antigotosos	M04A	2
Fàrmacs tòpics per al dolor osteoarticular (AINE tòpics, capsaïcina)	M02A	1
<b>Tracte alimentari i metabolisme (14)</b>		
Hipoglucemians (s'exclouen les insulines)	A10B	4
Antiulcerosos	A02B	3
Procinètics	A03F	2
Fàrmacs antiobesitat	A08A	2
Antiàcids	A02A	1
Tractament hepàtic (citolona)	A05B	1
Laxants	A06A	1

Taula 12. (Continuació)

<b>Antiinfecciosos sistèmics (11)</b>		
Quinolones	J01M	4
Macròlids	J01F	3
Antibiòtics $\beta$ -lactàmics	J01C	2
Tetraciclines	J01A	1
Antivírics d'acció directa (antiretrovirals)	J05A	1
<b>Hematològic (6)</b>		
Antitrombòtics (antiagregants i anticoagulants)	B01A	4
Altres antianèmics (epoetines)	B03X	2
<b>Genitourinari i hormones sexuals (6)</b>		
Contraceptius hormonal sistèmics	G03A	2
Estrògens i progestàgens en combinació	G03F	1
Antiandrògens (ciproterona)	G03H	1
Altres urològics (sildenafil)	G04B	1
Fàrmacs per a la HBP (bloquejadors alfa adrenèrgics)	G04C	1
<b>Respiratori (5)</b>		
Antihistamínics sistèmics	R06A	2
Descongestionants nasals d'ús sistèmic (fenilpropanolamina)	R01B	1
Estimulants adrenèrgics inhalats	R03A	1
Altres fàrmacs inhalats per a l'obstrucció de vies respiratòries (corticoides inhalats)	R03B	1
<b>Dermatològics (5)</b>		
Antifúngics tòpics (imidazòlics)	D01A	1
Antifúngics sistèmics	D01B	1
Preparats tòpics per a l'acne (retinoides tòpics)	D10A	1
Fàrmacs sistèmics per a l'acne	D10B	1
Altres preparats dermatològics (tacrolim, pimecròlim)	D11A	1
<b>Antineoplàstics i immunomoduladors (3)</b>		
Immunosupressors	L04A	2
Antineoplàstics	L01X	1
<b>Òrgans sensorials (3)</b>		
Preparats oftalmològics per al glaucoma (latanoprost)	S01E	2
Antiinfecciosos oftalmològics (cloramfenicol)	S01A	1
<b>Varis (2)</b>		
Altres nutrients (aminoàcids)	V06D	2
<b>Hormones sistèmiques, excloses sexuals (1)</b>		
Antiparatiroides (calcitonina)	H05B	1
<b>Altres (gelea reial)</b>	-	1
<b>Total</b>		<b>132</b>

De les 132 parelles, podem observar que en 23 reaccions adverses hi estan implicats **12 grups** terapèutics i que en 109 reaccions adverses hi estan implicats **91 principis actius** i (com s'observa a les taules 13 i 14).

**Taula 13.** Grups terapèutics implicats en les reaccions adverses.

<b>Codi ATC</b>	<b>Grup terapèutic, reacció adversa</b>	<b>n</b>	
C09A	<b>IECA</b> angioedema broncospasme asma hipoglucèmia tos	5	
N06A	<b>Antidepressius ISRS</b> fractura caigudes intent de suïcidi síndrome d'abstinència	4	
M01A	<b>AINE</b> hipertensió arterial insuficiència cardíaca hemorràgia digestiva	3	
M05B	<b>Fàrmacs sobre l'os (bisfosfonats)</b> dolor ossi fibril·lació auricular fractura atípica de fèmur	3	
A02B	<b>Antiulcerosos (IBP)</b>	fractura	1
G03A	<b>Contraceptius hormonal</b>	neoplàsia	1
J01C	<b>Antibiòtics <math>\beta</math>-lactàmics</b>	hipersensibilitat al·lèrgica	1
J05A	<b>Antivírics d'acció directa (antiretrovirals)</b>	acidosi làctica	1
N03A	<b>Antiepilèptics</b>	intent de suïcidi	1
N05A	<b>Antipsicòtics</b>	augment de la mortalitat	1
R06A	<b>Antihistamínics sistèmics</b>	toxicitat hepàtica	1
N07X	<b>Gangliòsids*</b>	síndrome de Guillain-Barré	1
Total		23	

\* S'ha considerat un grup perquè no és pròpiament un principi actiu.

Com s'observa a la taula 13, en 23 casos s'hi ha implicat un grup terapèutic, perquè l'article tractava d'un efecte indesitjat de grup.



Altres **efectes que es poden considerar de grup**, però els quals els hem codificat amb un principi actiu:

- Malformacions congènites i depressió per derivats de la vitamina A.
- Pancreatitis per IECA.
- Hipersensibilitat, hepatitis i efectes neuropsiquiàtrics per macròlids.
- Fotosensibilitat per tetraciclins.
- Síndrome extrapiramidal i depressió per cinnarizina i flunarizina.
- Arítmies cardíques per antihistamínic H<sub>1</sub>, per antipsicòtics o per fluoroquinolones.
- Tendinopaties per fluoroquinolones.
- Hipotensió i síncope per bloquejadors  $\alpha$ -adrenèrgics i per inhibidors de la 5-fosfodiesterasa.
- Tromboembolisme venós per contraceptius orals amb progestàgens de 3a generació.
- Toxicitat gastrointestinal per AINE inhibidors de la COX-2.
- Valvulopaties cardíques per anorexígens.
- Hemorràgies i risc de teratogènia per antidepressius ISRS.
- Toxicitat cardiovascular per AINE inhibidors de la COX-2.
- Risc cardiovascular per THS.
- Crisi d'asma per estimulants  $\beta$ -adrenèrgics de llarga durada.
- Insuficiència suprarenal per corticoides inhalats.
- Neoplàsia per immunosupressors (també pels tòpics).
- Hemorràgia digestiva per antiagregants plaquetaris.
- Mortalitat i tromboembolisme venós per epoetines.
- Fractures per glitazones.
- Valvulopatia per agonistes dopaminèrgics ergòtics.
- Bloqueig auriculoventricular per anticolinesteràsics.
- Cardiotoxicitat per inhibidors de la tirosina cinasa.
- Miopatia per estatines.

**Taula 14.** Principis actius implicats en les reaccions adverses, per ordre alfabètic. Els marcats amb un asterisc els hem considerat de valor intrínsec nul o inacceptable.

AAS (àcid acetilsalicílic)	ebrotidina	paroxetina
acarbosa	enalapril	pemolina
acenocumarol	epoetina alfa	pergolida
al·lopurinol	estrogen + progestagen	piritildiona*
alfuzosina	ezetimiba*	piroxicam
amineptina	fenfluramina	pramipexol
amoxicil·lina + àcid clavulànic	fenilpropanolamina	rimonabant
anakinra	fenolftaleina*	rofecoxib
atorvastatina	fentanil	rosiglitazona
bendazac*	fluoxetina	salmeterol
bupropió	fluticasona	selegilina
calcitonina*	gelea reial*	sertindol
captopril	gestodèn	sildenafil
carisoprodol*	glafenina	sunitinib
cerivastatina	grefapfloxacina	tacròlim
cincofèn*	isotretinoïna	terbinafina
cinepazida*	latanoprost	terfenadina
cinnarizina*	leflunomida	tetrabamat
ciprofloxacina	l-triptòfan*	ticlopidina
ciproterona	meloxicam	tolcapona
cisaprida	metasilicat d'alumini i magnesi	topiramat
citolona*	mibefradil	triazolam
cleboprida	miconazol tòpic	trogliatazona
clopidogrel	miocamicina	trovafloxacina
cloramfenicol	nefazodona	valsartan
clormezanona	nifedipina	vareniclina
demeclociclina	nimesulida	venlafaxina
diacereïna*	olanzapina	verapamil
dobesilat càlcic*	omeprazol	zolpidem
donepezil	orgoteïna*	
droxicam	paracetamol	

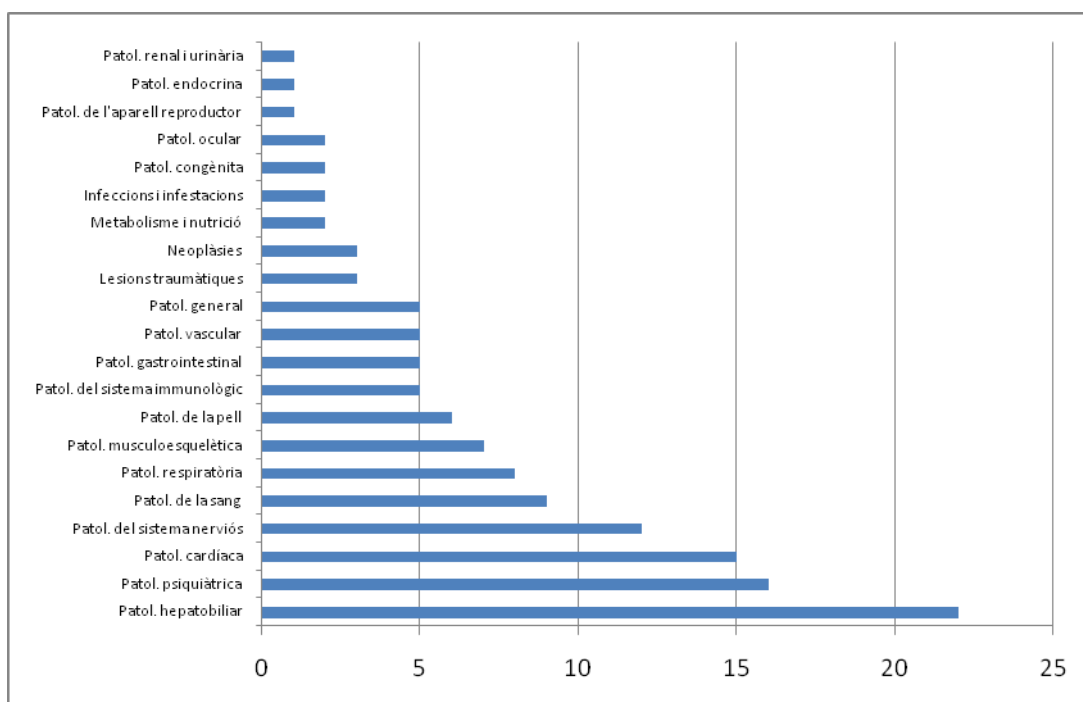
Dels 91 principis actius implicats en les 109 reaccions adverses, 15 (13,6%) els vàrem considerar que tenien un valor intrínsec nul o inacceptable, i 21 (19%) un valor dubtós.

#### 4.2.2. Reaccions adverses

En els 116 articles, s'hi descriuen 132 parelles reacció adversa-fàrmac i **64 reaccions adverses**. A la taula 15 i la figura 15 es pot observar com es distribueixen les reaccions adverses, segons els codis MedDRA.

**Taula 15.** Reaccions adverses agrupades segons la classificació MeDRA

Reacció adversa	n
Patologia hepatobiliar	22
Patologia psiquiàtrica	16
Patologia cardíaca	15
Patologia del sistema nerviós	12
Patologia de la sang	9
Patologia respiratòria	8
Patologia musculoesquelètica	7
Patologia de la pell i teixit subcutani	6
Patologia del sistema immunològic	5
Patologia gastrointestinal	5
Patologia vascular	5
Patologia general	5
Lesions traumàtiques	3
Neoplàsies	3
Metabolisme i nutrició	2
Infeccions i infestacions	2
Patologia congènita	2
Patologia ocular	2
Patologia de l'aparell reproductor	1
Patologia endocrina	1
Patologia renal i urinària	1
Total	132



**Figura 15.** Representació de les reaccions adverses agrupades segons MedDRA.

A la taula 16 s'hi descriuen les reaccions concretes.

**Taula 16.** Reaccions adverses que han estat motiu d'interès (per ordre de freqüència).

Toxicitat hepàtica	22
Reaccions d'hipersensibilitat (5) (inclòs angioedema, 2)	7
Agranulocitosi (4) i anèmia aplàstica (2)	6
Depressió	5
Broncospasme (2) i asma (3)	5
Caigudes (1), fractures (3) i fractura atípica de fèmur (1)	5
Risc cardiovascular - infart de miocardi	4
Mort	4
Arítmies greus	4
Intent de suïcidi	4
Hemorràgia gastrointestinal	3
Hemorràgies (inclosa epistaxi 1, hemorràgia intracranial 1)	3
Dependència (2) i síndrome d'abstinència (1)	3
Trastorns extrapiramidals (inclosa distonia)	3
Rabdomiòlisi i miàlgies	3
Tromboembolisme venós	2
Reaccions cutànies greus (síndrome de Stevens-Johnson i TEN)	2

Valvulopaties cardíques	2
Hipotensió (inclòs síncope i trastorn cardiovascular per sildenafil)	2
Amnèsia	2
Neoplàsies	2
Efectes neuropsiquiàtrics	2
Malformacions congènites - teratogènia	2
Trastorns del gust (inclosa agèusia)	2
Insuficiència cardíaca (inclosa la cardiotoxicitat per sunitinib)	2
Trastorns digestius (diarrea)	1
Convulsions	1
Pancreatitis	1
Hipertensió arterial	1
Infecció	1
Insomni	1
Manca de resposta/resposta terapèutica disminuïda	1
Síndrome de Guillain-Barré	1
Tos	1
Acidosi làctica	1
Ruptures tendinoses, tendinopatia	1
Confusió	1
Alopècia	1
Bloqueig AV	1
Dispnea	1
Fotosensibilitat	1
Insuficiència suprarenal	1
Artràlgies	1
Alteració de la visió	1
Atacs de son	1
Bradycàrdia	1
Carcinogènesi (efecte carcinogènic en els fills)	1
Dolor ossi	1
Eosinofília	1
Fibril·lació auricular	1
Febre	1
Ginecomàstia	1
Hipoglucèmia	1
Miopia aguda i glaucoma	1
Poliúria	1
Potenciació de l'efecte anticoagulant (INR augmentada)	1

#### 4.2.3. Llista de parelles reacció adversa-fàrmac (segons Classificació MedDRA)

A la taula 17 s'hi llisten les 132 parelles agrupades segons la Classificació MedDRA.

**Taula 17.** Parelles reacció adversa-fàrmac o grup de fàrmacs segons MedDRA.

<b>Patologia hepatobiliar (22)</b>		
Toxicitat hepàtica	Antidepressius	nefazodona
	Antiparkinsonians	tolcapona
	Antidepressius ISRS	fluoxetina
	Analgèsics	glafenina
	AINE	bendazac droxicam nimesulida piroxicam
	Analgèsic uricosúric	cincofèn
	Analgèsics	paracetamol
	Antiandrògens	ciproterona
	Hipoglucemians orals	troglitazona
	Antihistamínic H <sub>2</sub>	ebrotidina
	Antihistamínic H <sub>1</sub>	
	Carbamats	tetrabamat
	Estimulants sistema nerviós central	pemolina
	Immunosupressors	leflunomida
	Inhibidors de l'α-glucosidasa	acarbosa
	Penicil·lines	amoxicil·lina+àcid clavulànic
	Quinolones	trovafloxacina
Hipolipemians	ezetimiba	
Macròlids	miocamicina	
<b>Patologia cardiovascular (20)</b>		
Arítmies	Antipsicòtics	sertindol
	Procinètics	cisaprida
	Antihistamínic H <sub>1</sub>	terfenadina
	Quinolones	grepafloxacina
Bloqueig AV	Anticolinesteràsics	donepezil
Bradycàrdia	Bloquejadors canals de calci	mibefradil
Fibril·lació auricular	Bisfosfonats	
Insuficiència cardíaca	AINE	
	Inhibidors de la tirosina cinasa	sunitinib

Risc cardiovascular – IAM	THS	estrogen + progestag.
	Glitazones	rosiglitazona
	Bloquejadors canals calci	nifedipina
	AINE COX-2	rofecoxib
Valvulopatia cardíaca	Agonistes dopaminèrgics ergòtics	pergolida
	Anorexigens	fenfluramina
Hipertensió	AINE	
Hipotensió, síncope	Bloquejadors adrenèrgics $\alpha$ 1	alfuzosina
	Inhibidors 5-fosfodiesterasa	sildenafil
Tromboembolisme venós	Epoetines	epoetina alfa
	Contraceptius orals amb Progestàgens 3a generació	gestodèn
<b>Patologia psiquiàtrica (16)</b>		
Confusió	Fluoroquinolones	grepafloxacina
Dependència	Antidepressius	amineptina
	Relaxants musculars	carisoprodol
Depressió	Agonista receptors nicotínics	vareniclina
	Antagonista receptors Cannabinoïdes	rimonabant
	Retinoides	isotretinoïna
	Benzodiazepines	triazolam
	Antivertiginosos	cinnarizina
Efectes neuropsiquiàtics	Macròlids	miocamicina
	Benzodiazepines	triazolam
Insomni	Estatines	atorvastatina
Intent de suïcidi	Antiepilèptics	
	Antidepressius ISRS (adults)	
		venlafaxina
	Antidepressius ISRS (nens)	paroxetina
Síndrome abstinència	Antidepressius ISRS	
<b>Patologia del sistema nerviós (12)</b>		
Trastorns del gust (agèusia)	Mucolítics	citolona
	Antifúngics sistèmics	terbinafina
Amnèsia	Hipnòtics	zolpidem
	Benzodiazepines	triazolam
Atacs de son	Agonistes dopaminèrgics	pramipexol
Caigudes	Antidepressius tricíclics i ISRS	
Convulsions	Antidepressius	bupropió
Hemorràgia cerebral - intracranial	Simpaticomimètics	fenilpropanolamina
Síndrome de Guillain-Barré	Gangliòsids	
Trastorns extrapiramidals	Antiemètics	cleboprida
	Antipsicòtics atípics	olanzapina
	Antivertiginosos	cinnarizina

<b>Patologia de la sang (9)</b>		
Agranulocitosi	Antiagregants plaquetaris	ticlopidina
	Vasodilatadors cerebrals	cinepazida
	Vasoprotectors	dobesilat càlcic
		piritildiona
Anèmia aplàstica	Bloquejadors canals calci	nifedipina
	Aminoglucosídics	cloramfenicol
Eosinofília		l-triptòfan
Hemorràgies	Antidepressius ISRS	fluoxetina
Potenciació efecte anticoagulant - INR augmentada	Antimicòtics imidazòlics, anticoagulants orals	miconazol tòpic
<b>Patologia respiratòria (8)</b>		
Crisis d'asma - asma	IECA	
	Anàlegs prostaglandina F2 $\alpha$	latanoprost
	Estimulants $\beta$ llarga durada	salmeterol
Broncospasme		gelea reial
	IECA	
Dispnea	Anàlegs prostaglandina F2 $\alpha$	latanoprost
Epistaxi	Inhibidors resorció òssia	calcitonina
Tos	IECA	
<b>Patologia musculoesquelètica (7)</b>		
Artràlgies	Bloquejadors canals calci	nifedipina
Dolor ossi	Bisfosfonats	
Fractura atípica fèmur	Bisfosfonats	
Miopatia, miàlgies, rabdomiòlisi	Estatines	cerivastatina
		l-triptòfan
	Hipolipemians	ezetimiba
Ruptures tendinoses (tendinopatia)	Fluoroquinolones	ciprofloxacina
<b>Patologia de la pell i el teixit subcutani (6)</b>		
Alopècia	Dicumarínics	acenocumarol
Angioedema	IECA	
	ARA-II	valsartan
Fotosensibilitat	Tetraciclins	demeclociclina
Reaccions cutànies greus (SJ i NET)	Relaxants musculars	clormezanona
		piritildiona
<b>Patologia del sistema immunològic (5)</b>		
Reaccions d'hipersensibilitat	Analgèsics	glafenina
	Proteïna enzimàtica	orgoteïna
	$\beta$ -lactàmics	
	Inhibidors síntesi àcid úric	al·lopurinol



	Macròlids	miocamicina
<b>Patologia gastrointestinal (5)</b>		
Diarrea	Fàrmacs per a l'artrosi	diacereïna
Hemorràgia digestiva	AINE	
	Antiagregants plaquetaris	AAS
	AINE COX-2	meloxicam
Pancreatitis	IECA	captopril
<b>Patologia general (5)</b>		
Resposta disminuïda	Antiagregants plaquetaris	clopidogrel
Mort	Analgèsics opiacis	fentanil
	Antipsicòtics	
	Inhibidors de la MAO-B	selegilina
	Epoetines	epoetina alfa
<b>Lesions traumàtiques (3)</b>		
Fractura	Inhibidors bomba protons	
	Antidepressius ISRS	
	Glitazones	rosiglitazona
<b>Neoplàsies (3)</b>		
Carcinogènesi	Laxants	fenolftaleïna
Neoplàsia	Immunosupressors tòpics	tacròlim
	Contraceptius orals	
<b>Metabolisme i nutrició (2)</b>		
Acidosi làctica	Antiretrovirals	
Hipoglucèmia	IECA	
<b>Infeccions i infestacions (2)</b>		
Febre	Bloquejadors canals calci	verapamil
Infecció	Antagonista receptor IL-1	anakinra
<b>Patologia congènita (2)</b>		
Teratogènia	Derivats vitamina A	isotretinoïna
	Antidepressius ISRS	paroxetina
<b>Patologia ocular (2)</b>		
Alteració visió	Inhibidors bomba protons	omeprazol
Miopia aguda, glaucoma	Antiepilèptics	topiramet
<b>Patologia de l'aparell reproductor (1)</b>		
Ginecomàstia	IECA	enalapril
<b>Patologia endocrina (1)</b>		
Insuficiència suprarenal	Corticoides inhalats	fluticasona

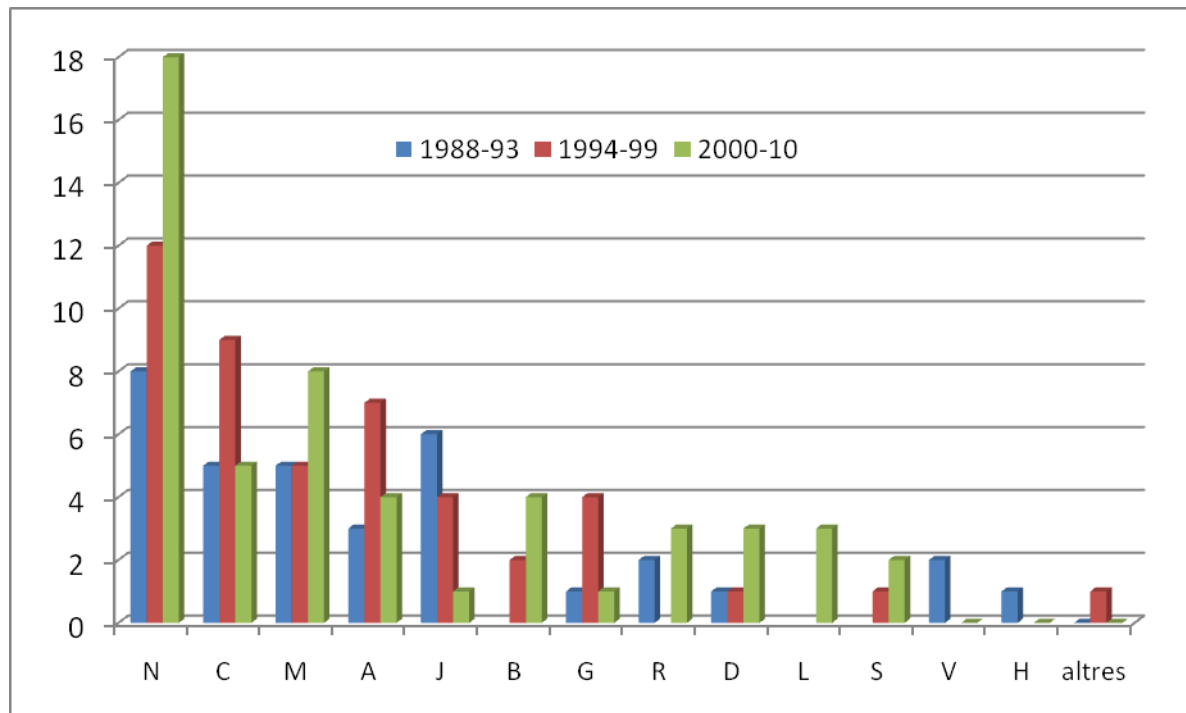
Patologia renal i urinària (1)		
Poliúria	Antiàcids	metasilicat d'alumini i magnesi

#### 4.2.4. Anàlisi per períodes

A la taula 18 i la figura 16 es pot observar l'evolució dels grups principals de fàrmacs, segons el període d'estudi.

**Taula 18.** Grups principals anatòmics, segons el període d'estudi (Classificació ATC).

	1988-93	1994-99	2000-10	total
<b>N</b>	8	12	18	38
<b>C</b>	5	9	5	19
<b>M</b>	5	5	8	18
<b>A</b>	3	7	4	14
<b>J</b>	6	4	1	11
<b>B</b>		2	4	6
<b>G</b>	1	4	1	6
<b>R</b>	2		3	5
<b>D</b>	1	1	3	5
<b>L</b>			3	3
<b>S</b>		1	2	3
<b>V</b>	2		0	2
<b>H</b>	1		0	1
<b>Altres</b>	0	1	0	1



**Figura 16.** Grups de fàrmacs implicats en les reaccions adverses, segons el període d'estudi.

Hem comentat abans que dels 91 principis actius implicats en les 109 reaccions adverses, 15 (13,6%) els vàrem considerar que tenien un valor intrínsec nul o inacceptable, i 21 (19%) un valor dubtós.

Per períodes, la proporció de fàrmacs amb valor intrínsec nul o inacceptable va ser:

- De 1988 a 1993, de 23 principis actius implicats, 7 (un 30,4%) s'hi van considerar.
- Entre 1994 i 1999, de 34 principis actius implicats, 4 (11,7%).
- Entre l'any 2000 i el 2010, de 37 fàrmacs implicats, 4 (10,8%).

#### 4.2.5. Tipus de reaccions adverses segons el mecanisme de producció i la seva evolució en el temps

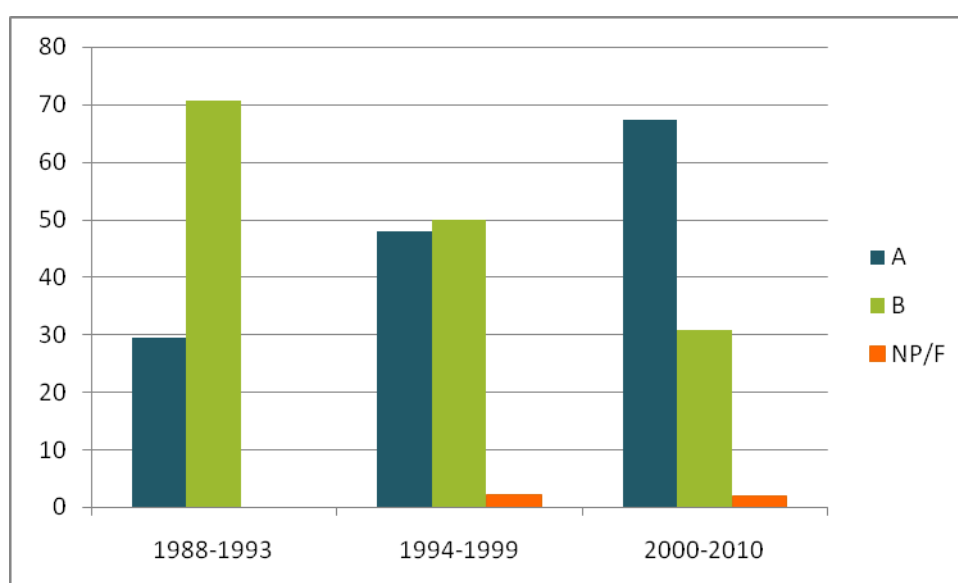
De les 132 parelles fàrmac-reacció adversa, hem assignat a cada reacció si era de tipus A o de tipus B (vegeu l'Annex 4), i les hem dividit en tres períodes per veure'n la cronologia i l'evolució en el percentatge de cada tipus. A la taula 19 i a la figura 17 s'hi pot observar com en el primer període (1988-1993) predominaven les reaccions de tipus B (amb un 70,6% dels casos), mentre que en els darrers 10 anys de l'estudi (del 2000 al 2010) la majoria eren de tipus A (67,3%). En el període intermedi (entre 1994 i 1999) els percentatges eren molt similars entre ambdós tipus de reaccions (un 47,8% de tipus A i un 50% de tipus B).

**Taula 19.** Tipus de reaccions adverses segons el període d'estudi.

		1988-1993	1994-1999	2000-2010	total
<b>A</b>	n	10	22	<b>35</b>	67
	(%)	(29,4%)	(47,8%)	<b>(67,3%)</b>	(50,8%)
<b>B</b>	n	<b>24</b>	23	16	63
	(%)	<b>(70,6%)</b>	(50%)	(30,8%)	(47,7%)
<b>Altres</b>	n	-	1 NP <sup>a</sup>	1 F <sup>b</sup>	2
	(%)		(2,2%)	(1,9%)	(1,5%)
<b>Total (n)</b>		34	46	52	132

<sup>a</sup> NP: no procedeix (mortalitat per selegilina).

<sup>b</sup> F: manca d'eficàcia per interacció (anul·lació de l'efecte antiagregant de clopidogrel).  
p=0,0004 segons la prova de tendències de Cochran-Armitage

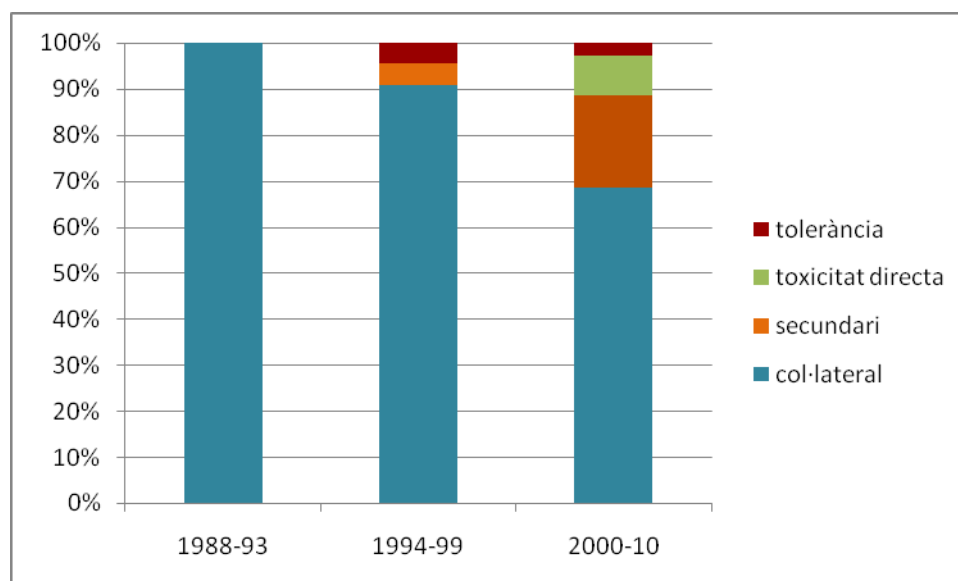


NP: no procedeix; F: manca d'eficàcia per interacció

**Figura 17.** Percentatges de reaccions de tipus A i de tipus B, segons el període d'estudi.

Pel que fa a les **reaccions de tipus A**, les vam classificar en subtipus (vegeu la figura 18):

- En el primer període, totes (10) les vam considerar de subtipus A col·lateral.
- En el segon període, de les 22 reaccions de tipus A, la majoria també eren col·laterals, una la vam considerar de tipus secundari (infart de miocardi per nifedipina) i una altra per tolerància (dependència per antidepressius).
- En el darrer període, les 35 reaccions de tipus A es distribueixen de la següent manera:
  - ◆ 3 les vam considerar per toxicitat directa o sobredosi relativa (potenciació de l'efecte anticoagulant per la interacció entre miconazol i anticoagulants, acidosi làctica per antiretrovirals, diarrea per diacereïna);
  - ◆ 7 van ser classificats com a efectes secundaris (asma per salmeterol, infecció per anakinra, neoplàsia per tacròlim, hemorràgia digestiva per antiagregants plaquetaris, tromboembolisme venós per epoetines, fractura per inhibidors de la bomba de protons, fractura atípica de fèmur per bisfosfonats) (vegeu el Quadre 3);
  - ◆ una era la dependència per carisoprodo, i
  - ◆ la resta (24) les vam considerar efectes col·laterals.



**Figura 18.** Reaccions de tipus A per subtipus segons el període d'estudi.

**Quadre 3.** Alguns efectes secundaris detectats.

- Infart agut de miocardi per nifedipina
- Crisi d'asma per salmeterol
- Infecció per anakinra
- Hemorràgia digestiva per antiagregants plaquetaris
- Càncer per tacròlim i pimecròlim
- Malaltia tromboembòlica per epoetines
- Fractura per inhibidors de la bomba de protons
- Fractura atípica per bisfosfonats

Algunes sospites d'efectes adversos, no obstant, no s'han confirmat (vegeu el Quadre 4).

**Quadre 4.** Efectes adversos notificats que no s'han confirmat clarament.

- Enalapril i ginecomàstia
- Alteracions de la visió per omeprazol
- Verapamil i febre
- Poliúria per metasilicat (antiàcid)
- Augment de la mortalitat per selegilina

D'altra banda, és possible que algunes reaccions que hem considerat com de tipus B —i sobre les quals pot no haver-hi consens en la seva classificació— passin a ser considerades de tipus A a mesura que creix el coneixement sobre el fàrmac i els mecanismes de producció de l'efecte advers. La depressió per flunarizina n'és un exemple. El risc d'infart de miocardi per rosiglitazona (considerat per algun autor com de tipus A) o de fibril·lació auricular per bisfosfonats són altres exemples d'efectes que hem considerat de tipus B, atès que no coneixem el mecanisme implicat (s'ha suggerit l'efecte agonista sobre els receptors  $\gamma$  activats pel proliferador peroxisomal, PPAR  $\gamma$ , o l'augment de citocines inflamatòries, respectivament), i que en un futur poden ser considerats de tipus A. Les fractures per glitazones també s'han atribuït a un possible efecte resultant de l'activació del PPAR  $\gamma$  que conduiria a una reducció de la formació d'os. La comprensió del mecanisme d'acció pot fer modificar el concepte de predictibilitat o de "coneixement" d'una reacció.

#### 4.2.6. Identificació de les proves de les reaccions adverses

A partir de la informació publicada als articles del butlletí i complementada amb una revisió de la literatura, es van identificar els estudis en els quals s'havien detectat els efectes adversos motiu de l'estudi. Després d'avaluar les proves que van motivar el senyal de toxicitat en les 132 parelles fàrmac-reacció adversa, a l'Annex 4 es detallen els mètodes identificats per a cada reacció adversa.

**Taula 20.** Detecció dels senyals de toxicitat, segons els períodes de l'estudi.

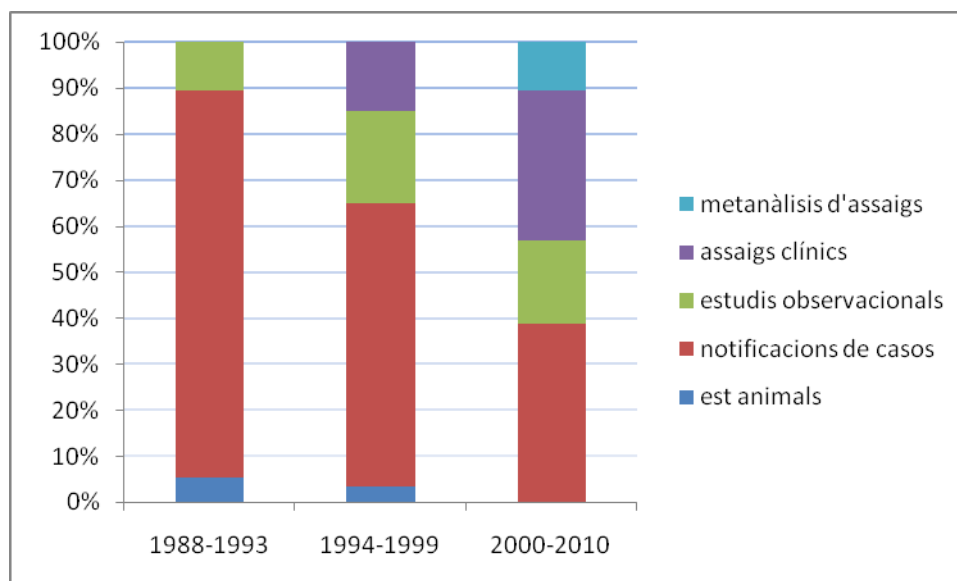
	Estudis animals n (%)	Notificacions de casos n (%)	Estudis observacionals n (%)	Assaigs clínics n (%)	Metanàlisi d'assaigs clínics n (%)	Total (n)
<b>1988-93</b>	2 (5,3%)	32 (84,2%)	4 (10,5%)	-	-	38
<b>1994-99</b>	2 (3,3%)	37 (61,7%)	12 (20%)	9 (15%)	-	60
<b>2000-10</b>	-	26 (38,8%)	12 (17,9%)	22 (32,8%)	7 (10,5%)	67
	4	95	28	31	7	165*

\* En algunes reaccions adverses s'hi han atribuït diversos mètodes.  
Prova exacta de Fisher  $p < 0,001$

A la taula 20 i la figura 19 se'n pot observar la distribució, segons els períodes. En el conjunt de tot el període d'estudi, els casos notificats han suposat gairebé un 58% dels mètodes, i entre els assaigs clínics i les metanàlisis sumarien un 23% dels casos.

Fins a 1993, el principal sistema de detecció de senyals de toxicitat van ser les notificacions de casos (84,2%). Entre 1994 i 1999, tot i que els casos descrits o notificats representen més del 60% dels mètodes, ja hi ha una proporció creixent d'estudis observacionals (20%) i d'assaigs clínics (15%) que generen senyals. A partir de l'any 2000, les metanàlisis d'assaigs clínics sorgeixen com un mètode d'identificació de reaccions adverses (10,5%) i entre els assaigs clínics i les metanàlisis d'assaigs clínics superen els altres mètodes, amb un 43,3% dels casos (vegeu la taula 21). Les

notificacions de casos suposen encara una font important en la detecció de senyals, amb un 39% dels casos del tercer període.



**Figura 19.** Identificació de les reaccions adverses d'interès per a cada període.

**Taula 21.** Alguns efectes adversos detectats en els darrers anys a través d'assaigs clínics i/o metanàlisis d'assaigs clínics.

- Arítmies per anticolinesteràsics (donepezil)
- Fibril·lació auricular per bisfosfonats
- Insuficiència cardíaca per AINE
- Insuficiència cardíaca per inhibidors de la tirosina cinasa (sunitinib)
- Augment del risc cardiovascular per THS
- Infart de miocardi per rosiglitazona
- Toxicitat cardiovascular per rofecoxib
- Tromboembolisme venós i augment de la mortalitat per epoetines
- Depressió per rimonabant
- Intent de suïcidi per antiepilèptics
- Intent de suïcidi per ISRS en nens i adults
- Crisi d'asma per estimulants  $\beta$ -adrenèrgics de llarga durada (salmeterol)
- Augment de la mortalitat per antipsicòtics
- Fractura per glitazones



Altres efectes detectats a través de metanàlisis, com el risc de diabetis amb estatines o el risc cardiovascular per anticolinèrgics inhalats, els vam tractar a les e-notíciesbutlletí groc.

### **4.3. Anàlisi de les retirades de medicaments a Espanya entre 1982 i 2013**

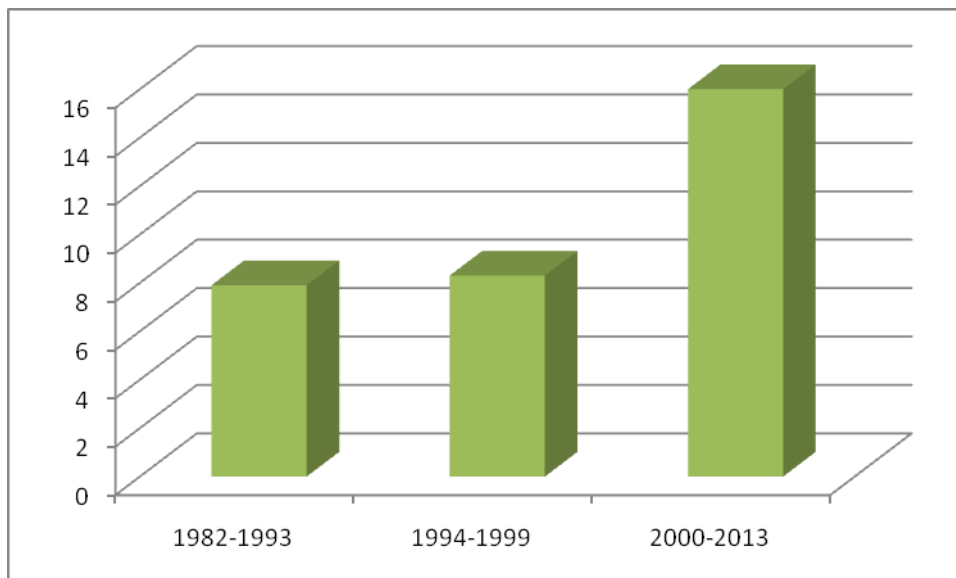
Es va realitzar una anàlisi descriptiva dels fàrmacs retirats del mercat a Espanya des de 1982 fins al 2013 per motius d'inseguretat. A l'Annex 5 s'hi inclouen els fàrmacs (principi actiu, nom comercial i grup terapèutic), la durada al mercat (any de comercialització i any de retirada), la reacció adversa que va motivar-ne la retirada (i el tipus de reacció segons el mecanisme), i les principals proves o estudis que van donar suport a la decisió de retirada. Durant el període d'estudi es van retirar del mercat un total de 59 fàrmacs. Es van excloure de l'anàlisi dos fàrmacs retirats per contaminació (amb virus de l'hepatitis C, la immunoglobulina i.v. el 1995, i amb mesilat d'etil, el Viracept<sup>®</sup> (nelfinavir) el 2007), i la vacuna Hexavac<sup>®</sup>, retirada per manca d'eficàcia.

#### **4.3.1. Temps al mercat i valor intrínsec**

El període promig de durada al mercat va ser de 10,7 anys i 10 fàrmacs (17%) van ser retirats durant els primers dos anys; per períodes, entre 1982 i 1993 aquest va ser de 7,9 anys, entre 1994 i 1999 va ser de 8,3 anys, i el darrer període (de 2000 a 2013) va ser de 16 anys (vegeu la figura 20).

Dels 17 fàrmacs retirats del mercat per raons d'inseguretat en el primer període, 5 van ser considerats de valor intrínsec nul o molt dubtós: suloctidil, cianidanol, cinepazida, nebacumab i gangliòsids d'origen boví. En el període 1994-99 se'n van retirar 16, dels quals 5 tenien un valor intrínsec nul o dubtós: bendazac, naftidrofuril, zipeprol, clormezanona i piritildiona. Dels 29 retirats entre 1999 i 2013 (agrupats en 26 procediments administratius de retirada), 12 van ser considerats de valor intrínsec nul o molt dubtós: amfepramona, clobenzorex, fenproporex, tetrabamat, extret etanòlic de te

verd, veraliprida, aprotinina, carisoprodol, rosiglitazona, buflomedil, calcitonina intranasal, tetrazepam. No hem trobat diferències en aquestes proporcions [OR=1,69 (IC95%, 0,47-6,08); p=0,4190)].



**Figura 20.** Temps promig de comercialització (anys) dels fàrmacs que van ser retirats per motius d'inseguretat, per períodes.

Si analitzem per períodes, entre 1982 i 1993, els 17 fàrmacs retirats van estar comercialitzats 7,9 anys de mitjana:

- 2 feia més de 30 anys (cincofèn i glafenina),
- 9 entre 5 i 13 anys,
- 3 es van retirar en un any després de la seva comercialització i
- 3 no van arribar a ser comercialitzats.

Entre 1994 i 1999, els 16 medicaments retirats van estar una mitjana de 8,3 anys comercialitzats:

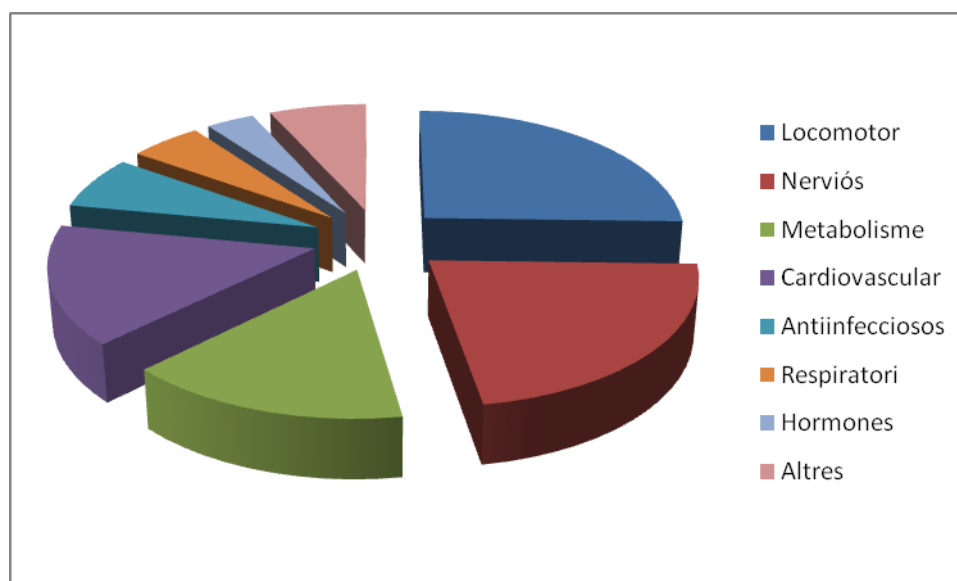
- 6 es van retirar entre 10 i 20 anys,
- 4 entre 5 i 8 anys i
- 6 es van retirar 1 any després de la seva comercialització.

Entre els 26 medicaments retirats entre l'any 2000 i el 2013 (hem comptabilitzat una retirada per als anorexígens amfepramona, clobenzorex i fenproporex, tot i que en són tres, i una per als uricosúrics), amb 16 anys de mitjana al mercat:

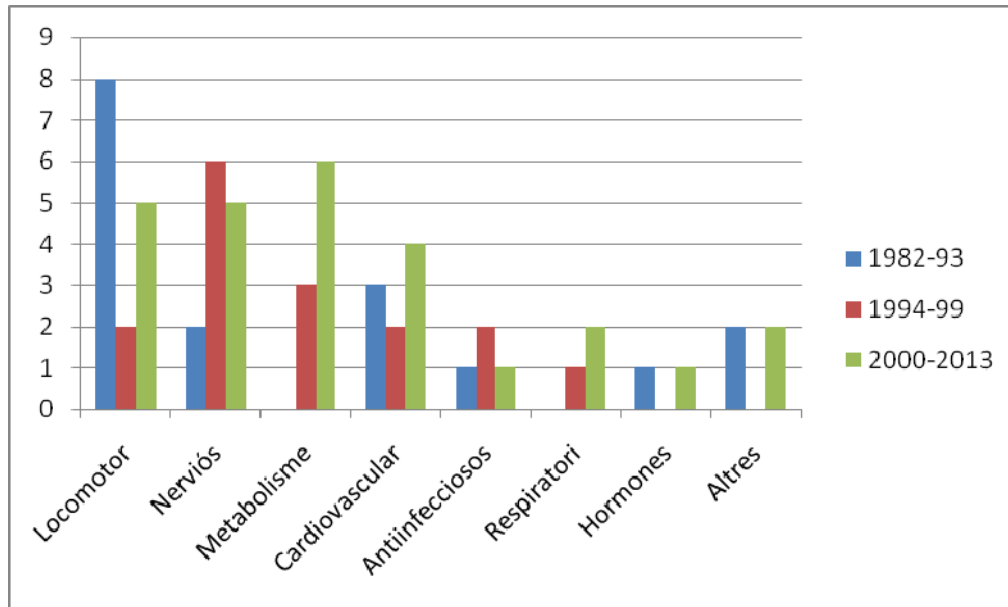
- 7 van ser retirats després de més de 30 anys d'estar comercialitzats,
- 4 entre 20 i 30 anys,
- 4 entre 12 i 17 anys,
- 7 quan feia 5-10 anys i
- 4 es van retirar quan feia menys de 5 anys de la seva comercialització (dos <2 anys).

#### 4.3.2. Grups terapèutics

Els grups terapèutics més sovint implicats en les retirades van ser **Aparell locomotor** (M o musculoesquelètic) en 15 casos (25,4%), **Sistema nerviós** (N) en 13 casos (22%), **Aparell cardiovascular** (C) en 9 casos (15,25%), i **Aparell digestiu i metabolisme** (A) en 9 casos (15,25%). A les figures 21 i 22 s'observa la distribució per grups terapèutics.



**Figura 21.** Grups terapèutics implicats en les retirades de medicaments entre 1982 i 2013 a Espanya.

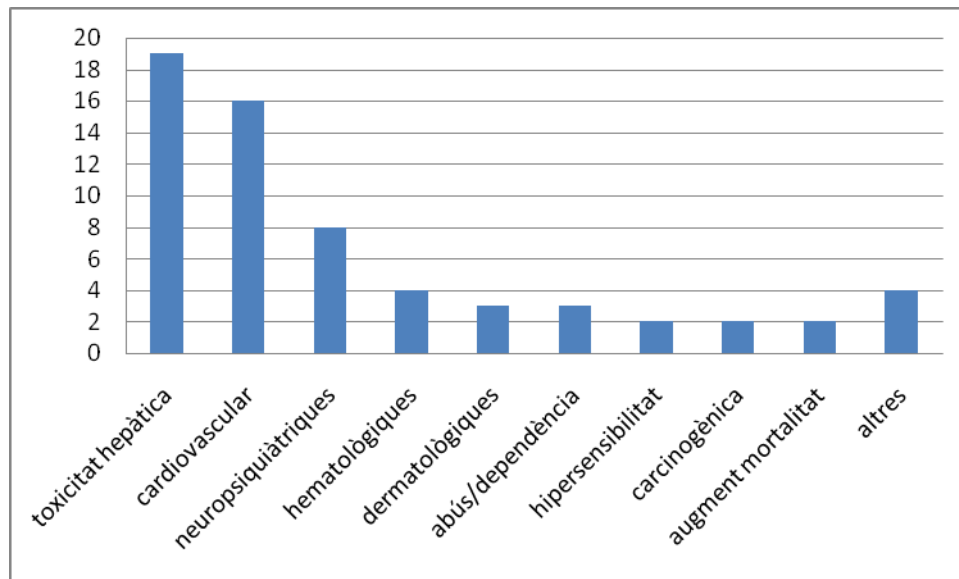


**Figura 22.** Grups terapèutics implicats en les retirades, segons el període.

Els subgrups de fàrmacs implicats amb més freqüència en les retirades van ser els **AINE** (10; 17%), **preparats antiobesitat** (6; 10%), **antidepressius** (4; 6,7%), i **vasodilatadors** (4; 6,7%).

#### 4.3.3. Reaccions adverses

De les 63 reaccions adverses que van motivar la retirada dels medicaments, les principals van ser la **toxicitat hepàtica** (19; 30%), **cardiovascular** (16; 25,4%), **neuropsiquiàtrica** (8; 12,7%) i **hematològica** (4; 6,3%) (vegeu la figura 23).

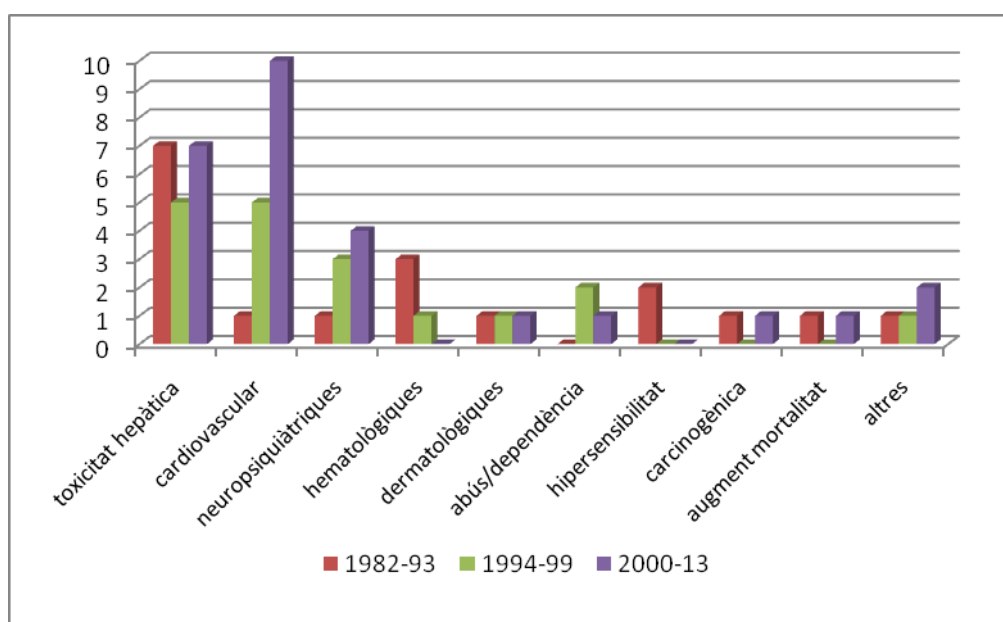


**Figura 23.** Reaccions adverses motiu de retirada dels medicaments.

Les 63 reaccions les hem classificat en grans subtipus de toxicitats:

- **Toxicitat hepàtica (19):** des d'elevacions dels enzims hepàtics i hepatotoxicitat no especificada, fins a hepatitis, necrosi hepàtica i insuficiència hepàtica.
- **Cardiovascular (16):** arítmies cardíques (8), valvulopaties cardíques (3), augment del risc cardiovascular (3), toxicitat cardiovascular no especificada (2).
- **Neuropsiquiàtriques (8):** síndrome de Guillain-Barré (1), malaltia de Creutzfeld-Jacob (1), convulsions (1), leucoencefalopatia multifocal progressiva (1), trastorns neuropsiquiàtrics sense especificar (2), neuropatia perifèrica (2).
- **Hematològiques (4):** agranulocitosi (2), anèmia hemolítica (2).
- **Dermatològiques (3):** reaccions cutànies greus (1), síndrome de Stevens-Johnson i necròlisi epidèrmica tòxica (2).
- **Abús i dependència (3).**
- **Carcinogènesi (2).**
- **Hipersensibilitat i xoc anafilàctic (2).**
- **Augment mortalitat (2).**
- **Toxicitat renal (1).**
- **Interaccions farmacològiques (1).**
- Rabdomiòlisi (1), reaccions adverses greus (1).

Com s'observa a la figura 24, la toxicitat hepàtica es manté durant tot el període d'estudi, les reaccions adverses cardiovasculars es concentren en el tercer període (a partir del 2000), i les reaccions hematològiques i d'hipersensibilitat van ser objecte d'atenció sobretot durant els primers anys.



**Figura 24.** Distribució de les reaccions adverses segons el període d'estudi de les retirades.

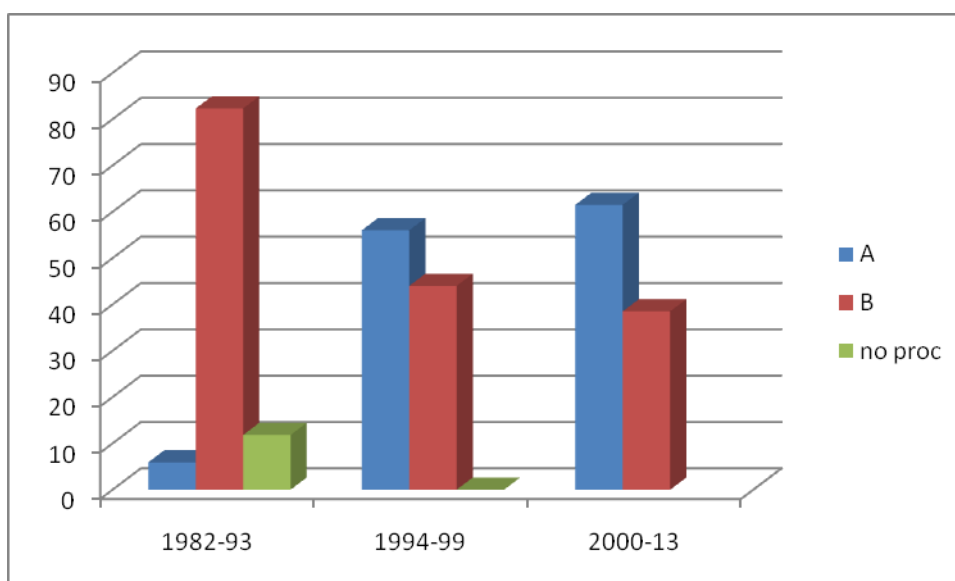
#### 4.3.3.1. Tipus de reaccions adverses segons el mecanisme

En conjunt, un 44% dels fàrmacs retirats per inseguretat ho van ser per reaccions de tipus A i un 52% de tipus B. A la taula 22 i a la figura 25 se'n representa l'evolució. La proporció de reaccions de tipus A va augmentar amb el temps, mentre que la de les de tipus B es va reduir, i durant el període intermedi la proporció de reaccions de tipus A i de tipus B va ser similar.

**Taula 22.** Tipus de reaccions adverses dels fàrmacs retirats segons el mecanisme i per període d'estudi.

	1982-1993	1994-1999	2000-2013	total
<b>A</b>	1	9	<b>16</b>	26
<b>n (%)</b>	(5,9%)	(56%)	<b>(61,5%)</b>	(44,1%)
<b>B</b>	<b>14</b>	7	10	31
<b>n (%)</b>	<b>(82,3%)</b>	(44%)	(38,5%)	(52,5%)
<b>altres</b>	2			2
<b>n (%)</b>	(11,8%)			(3,4%)
<b>Total retirats (n)</b>	17	16	26	59

$p=0,0013$  segons la prova de tendències de Cochran-Armitage



**Figura 25.** Tipus de reaccions adverses (en percentatges) segons el període estudiat.

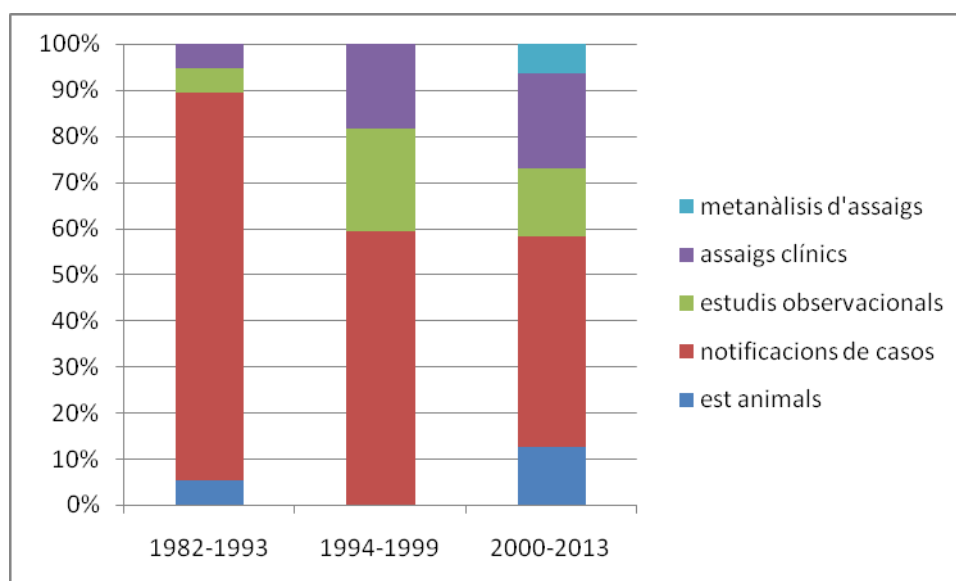
#### 4.3.3.2. Detecció/identificació

A l'Annex 5 s'hi detallen els mètodes de farmacovigilància que es van usar per arribar a la decisió de retirar a cada medicament. Per als 59 medicaments retirats durant aquests 31 anys, es van identificar 94 mètodes (vegeu la taula 23 i la figura 26).

**Taula 23.** Mètodes de detecció que van donar suport a la retirada del medicament, segons els períodes. A cadascun dels 59 medicaments retirats en aquest 31 anys, s'hi poden haver atribuït diversos mètodes.

	estudis animals n (%)	notificacions de casos n (%)	estudis observacionals n (%)	assaigs clínics n (%)	metanàlisi d'assaigs clínics n (%)	Total (n)
<b>1982-93</b>	1 (5,3%)	16 (84,1%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	-	19
<b>1994-99</b>	-	16 (59,3%)	6 (22,2%)	5 (18,5%)	-	27
<b>2000-13</b>	6 (12,5%)	22 (45,8%)	7 (14,6%)	10 (20,8%)	3 (6,3%)	48
	7	54	14	16	3	94

Prova exacta de Fisher p=0,091



**Figura 26.** Identificació de les causes de retirada per a cada període.

- Durant el primer període, gairebé totes les reaccions es van detectar a través de **notificació de casos** (excepte el nebacumab que es va identificar a partir d'un assaig clínic, i la cinepazida que també hi va contribuir un estudi de casos i controls).
- Totes les retirades de medicaments entre 1994 i 1999 (16) es van basar en casos notificats, i 7 de les 16 (43,7%) es van basar exclusivament en la notificació de casos. Dels 16 fàrmacs retirats, 6 (37,5%) ho van ser amb proves procedents d'estudis observacionals i 5 (31,25%) amb proves procedents d'assaigs clínics.
- Entre 2000 i 2013 es van retirar 26 medicaments. En 22 decisions de retirada (85%) hi havia casos descrits o notificats, i en 10 la notificació de casos va ser l'únic mètode emprat (38,5%). En 7 casos (27%) hi havia estudis observacionals i en 13 (50%) assaigs clínics i metanàlisis.

Com succeeix amb la detecció de senyals de toxicitat, fins a 1993 la principal font de proves que va conduir a la retirada de medicaments van ser les notificacions de casos (84,1%). A partir de 1994 els estudis observacionals i els assaigs clínics van començar a permetre la detecció de senyals d'inseguretat que van ser motiu de retirada del mercat dels medicaments implicats.



## **5. Discussió**



## 5.1. De què s'ha parlat a Butlletí Groc

La farmacovigilància, el conjunt d'activitats que tenen per objecte identificar els efectes adversos dels medicaments, quantificar-ne el risc i proposar mesures per minimitzar-lo, té 50 anys d'història. El Butlletí Groc té 27 anys d'història, dels quals n'analitzem 23 en aquest treball.

Les qüestions tractades als articles de Butlletí Groc són seleccionades a partir de les novetats que es van produint. Per tant, la història del Butlletí Groc pot donar claus sobre l'evolució del coneixement sobre els efectes adversos dels medicaments i sobre la història de la farmacovigilància i la farmacoepidemiologia, els seus mètodes i els seus camps d'interès. El llarg període d'observació, de 23 anys, permet examinar l'evolució històrica dels aspectes més rellevants relatius a la inseguretat dels medicaments.

De 244 articles i notes publicats a Butlletí Groc en el període 1988-2011, 116 feien referència a 132 problemes de seguretat d'un fàrmac o grup de fàrmacs. D'aquests, 109 tractaven sobre un fàrmac en particular i 23 sobre un grup de fàrmacs i per tant sobre un efecte indesitjat de grup.

Els principals fàrmacs objecte d'interès en els articles de Butlletí Groc van ser d'acció sobre el sistema nerviós (38; 28,8%; dels quals 12 antidepressius i 6 hipnosedants), d'acció cardiovascular (19; 14,4%; dels quals 7 IECA), AINE i altres d'acció sobre el sistema musculoesquelètic (18; 13,6%; 10 dels quals eren AINE), i fàrmacs que actuen sobre l'aparell digestiu i el metabolisme (14; 10,6%; 4 dels quals eren fàrmacs hipoglucemians). Per períodes, abans de 1993 els antiinfecciosos van ser el segon grup en freqüència després dels d'acció sobre el sistema nerviós, i a partir del 2000 ho van ser els d'acció sobre el sistema musculoesquelètic.

Les principals reaccions adverses tractades als articles de Butlletí Groc van ser hepàtiques i biliars (22; 16,7%), cardiovasculars (20; 15,2%), psiquiàtriques (16; 12,1%), neurològiques (12; 9,1%), sobre la sang (9; 6,8%) i respiratòries (8; 6,1%). La meitat de

les reaccions adverses descrites en aquests articles eren de tipus A, i l'altra meitat de tipus B.

Hem constatat que les patologies d'interès i els mètodes del descobriment o avaluació de la seva relació causal amb l'exposició al medicament han canviat amb el temps: ha augmentat l'interès pels efectes adversos de tipus A, a expenses dels de tipus B, sobretot a partir de 2000. Paral·lelament, han canviat els mètodes que han conduït a la seva identificació i avaluació, de manera que els estudis observacionals, assaigs clínics i metanàlisis han substituït en part les notificacions de casos i les sèries de casos. També hem observat que la proporció de fàrmacs amb valor intrínsec nul o inacceptable s'ha reduït a un terç a partir dels anys noranta.

D'altra banda, té interès el fet que moltes reaccions adverses afecten un òrgan o sistema diferent del de la indicació del fàrmac. Així per exemple, molta patologia cardiovascular està produïda per fàrmacs emprats per a malalties no cardiovasculars (arítmies per antipsicòtics, valvulopaties per anorexígens, o malaltia tromboembòlica per contraceptius amb progestàgens de tercera generació, entre d'altres). Anàlogament, diverses reaccions psiquiàtriques poden ser causades per fàrmacs no actius sobre el sistema nerviós (depressió per vareniclina o rimonabant, o efectes neuropsiquiàtrics per macròlids).

## 5.2. Anàlisi de les retirades

La retirada del mercat es considera una "variable dura", la punta de l'*iceberg*, en l'avaluació de la farmacovigilància. Estudar els medicaments retirats del mercat per causa d'inseguretat pot ajudar a examinar les fortaleses i les debilitats dels sistemes de farmacovigilància i la seva evolució històrica.

L'anàlisi dels fàrmacs retirats a Espanya entre 1982 i 2013 revela que els principals fàrmacs implicats i el seu perfil de reaccions adverses són molt similars als d'estudis

previs. Els grups terapèutics implicats més sovint en les retirades van ser els fàrmacs que actuen sobre el sistema locomotor (25,4%), el nerviós (22%), el cardiovascular (15,25%) i el digestiu (15,25%). Aquesta distribució és similar a la dels fàrmacs objecte d'interès en senyals d'inseguretat. Els principals subgrups van ser els AINE (17%), els fàrmacs per a l'obesitat (10%), els antidepressius (6,7%) i els vasodilatadors (6,7%). Les reaccions adverses més freqüents van ser hepàtiques (30%), cardiovasculars (25,4%) i neuropsiquiàtriques (12,7%). Des dels inicis, l'hepatotoxicitat ha estat la principal causa de retirades de medicaments i aquesta es manté durant tot el període d'estudi, tot i que a partir de l'any 2000 les reaccions adverses cardiovasculars han constituït les causes més freqüents de retirada.

Els nostres resultats confirmen els d'altres estudis que indiquen que els motius principals de preocupació han evolucionat des de les reaccions adverses rares (i sovint catastròfiques) de tipus B, a les de tipus A, molt més freqüents<sup>127</sup> i per tant de més incidència sobre la salut pública. En augmentar el percentatge de reaccions de tipus A, s'incrementa també la proporció d'efectes secundaris i d'altres diferents dels col·laterals. Actualment, les reaccions de tipus A dominen el panorama de les retirades, sobretot a expenses de les cardiovasculars. Sembla que ha augmentat l'interès del regulador per les reaccions de tipus A. Les causes són probablement múltiples, però segurament tenen una relació molt directa amb els mètodes emprats en farmacovigilància. En els primer anys la farmacovigilància es va basar sobretot en les sèries de casos, reunits per grups de clínics o per sistemes de notificació espontània. Després els estudis observacionals i les metanàlisis d'assaigs clínics han estat els principals generadors de senyals i de quantificació de riscos. És lògic que els mètodes basats en l'anàlisi de casos específics o sèries de casos se centrin més en patologies rares i inesperades (i a la vegada greus), i que els mètodes epidemiològics tendeixin a descobrir associacions entre l'exposició a determinats fàrmacs i patologies que en general són més comunes que les reaccions de tipus B.

Bakke, Manocchia, de Abajo, Kaitin i Lasagna<sup>113</sup> van estudiar els fàrmacs aprovats entre 1974 i 1993 i després retirats per inseguretat. El temps mitjà al mercat va ser de 5,4 anys. Fung, Thornton, Mybeck, Hsiao-hui Wu, Hornbuckle i Muniz<sup>115</sup> van estudiar els

fàrmacs retirats entre 1960 i 1999. El temps mitjà al mercat s'escurçava amb el temps, de 6,2 anys durant els anys vuitanta a 2,6 anys els anys noranta. Aquest estudi va examinar els fàrmacs retirats a diferents països (un 42% europeus) amb l'heterogeneïtat que suposa.

Al Canadà, per exemple, en un estudi s'hi va observar que de 528 nous fàrmacs aprovats entre 1990 i 2009, 22 (4,2%) van ser després retirats per inseguretat; el promig de temps al mercat va ser d'uns 3,5 anys.<sup>128</sup>

En el nostre estudi també hi hem vist que al llarg dels 30 anys d'observació, el temps transcorregut entre la comercialització i la retirada d'un fàrmac per motius d'inseguretat s'ha allargat, des de 7,9 anys en el període 1982-93 i 8,3 anys en el període 1994-99, al doble (16 anys) en el període 2000-03. Gairebé un 40% dels fàrmacs van ser retirats durant els cinc primers anys de comercialització.

### 5.3. Els AINE sempre han estat en el punt de mira

Els AINE són un grup de fàrmacs que des de fa anys han originat més problemes de seguretat i retirades del mercat. Els nostres resultats indiquen que aquest grup continua estant implicat en senyals de toxicitat.

Des dels inicis del programa de la Targeta Groga la seguretat dels AINE ha estat motiu de preocupació i de revisió. En el número 2 del Butlletí Informatiu de la Targeta Groga, l'any 1985, quan encara no era ni Butlletí Groc ni tenia el format de DINA4, ja es va tractar sobre la seva seguretat i eficàcia. Durant els dos primers anys de funcionament, s'havia rebut un total de 1.001 notificacions (533 l'any 1983 i 468 el 1984). En 102 notificacions (10%) el fàrmac indicat com a més sospitós va ser un antiinflamatori.

L'estiu de 1982 es va retirar del mercat el **benoxaprofèn**, un fàrmac que va tenir una vida curta, perquè hi havia hagut un nombre elevat de morts per colèstasi, nefrotoxicitat

i hemorràgia gastrointestinal, sobretot identificades al Regne Unit. El març de 1983 el **zomepirac** va ser retirat voluntàriament del mercat pel propi laboratori a causa del risc elevat de reaccions anafilàctiques. El febrer de 1984 es va retirar l'**indoprofèn** per causa d'un possible risc carcinogènic. Durant l'any 1984, i en el marc del PROSEREME, a Espanya es van retirar totes les combinacions a dosis fixes de fenilbutazona i oxifenbutazona.

L'any 1984 hi havia 67 AINE comercialitzats a Espanya, en forma de diversos centenars de marques comercials i presentacions. L'eficàcia d'alguns d'aquests fàrmacs en les seves indicacions aprovades no havia estat demostrada, i encara menys que tinguessin algun avantatge terapèutic rellevant sobre l'àcid acetilsalicílic. Tots els AINE impliquen un risc de reaccions adverses potencialment greus amb una freqüència generalment més alta que la d'altres grups farmacològics.

En revisar els fàrmacs retirats des de 1982 per motius d'inseguretat, s'observa que de les 59 retirades, 10 (17%) van correspondre a diferents AINE. A més, el grup de fàrmacs M del sistema musculoesquelètic va ser el segon en freqüència implicat en reaccions adverses que han estat motiu de publicació en el Butlletí, amb 40 de 311 (13%) dels casos i el primer per subgrups terapèutics i farmacològics. El fet que a l'anàlisi general de tots els articles publicats siguin els segons i que en l'anàlisi específica fàrmac-reacció passin a ser els tercers en freqüència, reflecteix que un mateix senyal de toxicitat pot haver estat tractat al Butlletí en més d'una ocasió. Per exemple, els riscos dels AINE inhibidors selectius de la COX-2 van ser motiu d'interès en diversos números del Butlletí Groc. La retirada del rofecoxib l'any 2004 va marcar un tombant en la història de la farmacovigilància (i també del Butlletí Groc), tant pel nombre de víctimes que va ocasionar, com per la solidesa de les proves que es van usar per decidir-ne la retirada del mercat. Recordem que Vioxx<sup>®</sup> va ser retirat del mercat pels efectes observats a l'assaig clínic APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx*), sobre la prevenció de la recurrència de pòlips colorectals, en el qual es va confirmar que la incidència de problemes cardiovasculars greus era més elevada amb rofecoxib que amb placebo,<sup>129</sup> tot i que anteriorment s'havia registrat una incidència més elevada d'infart de miocardi,

ictus, fibril·lació auricular i descompensació d'insuficiència cardíaca en altres assaigs clínics anteriors.<sup>130,131,132,133</sup>

Aquest panorama reflecteix probablement un màrqueting molt agressiu per part dels laboratoris fabricants d'AINE. A Espanya, entre 1990 i 2003 el consum d'AINE es va duplicar i els costos es van triplicar, tot i que el patró de consum va canviar amb un ús creixent dels AINE amb menys risc gastrointestinal; l'impacte dels coxibs va ser moderat.<sup>134</sup> Actualment, no obstant, és probable que en el camp del dolor la promoció s'hagi desviat sobretot cap a altres fàrmacs com la pregabalina.

Des de la retirada de Vioxx<sup>®</sup> s'han descobert o confirmat altres efectes indesitjats a partir dels resultats d'assaigs clínics o metanàlisis d'assaigs clínics. L'augment del risc de fractura associat a rosiglitazona i pioglitazona detectat en els assaigs ADOPT (*A Diabetes Outcome and Progression Trial*) i PROactive (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*),<sup>135,136,137</sup> el risc de fibril·lació auricular amb bifosfonats,<sup>138,139,140</sup> l'increment de la morbimortalitat amb dosis altes d'epoetines,<sup>141,142</sup> o la depressió per rimonabant,<sup>143,144</sup> són alguns exemples d'efectes detectats en assaigs clínics i després confirmats en metanàlisis.

#### 5.4. El naixement de les notícies e-butlletigroc

Com dèiem a la introducció, fins al 2003 el Butlletí Groc va ser el canal informatiu del programa de farmacovigilància de la Targeta Groga. A partir d'aleshores i amb la nova etapa del Butlletí Groc, algunes qüestions d'inseguretat dels medicaments i moltes retirades van ser tractades a les notícies del butlletí (**e-butlletigroc notícies**), així com en el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya, els textos del qual redactem i elaborem a la FICF. Per exemple, tot i que l'any 2007 en el Butlletí Groc hi havíem revisat la relació benefici-risc de la rosiglitazona i la pioglitazona, i que en el 2001 havíem tractat sobre els efectes indesitjats dels nous tractaments de la diabetis, ens vam fer ressò de la retirada



de la rosiglitazona el 23 de setembre de 2010 en una notícia

(<http://w3.icf.uab.es/notibg/item/985>).

**23/09/2010: S'anuncia la retirada de la rosiglitazona**

Ⓞ Categoria: Mercat

L'Agència Europea del Medicament ha recomanat la retirada del mercat de la rosiglitazona (Avandia, Avandamet, Avaglim), arran del risc cardiovascular associat al seu ús. Després d'aquesta recomanació, l'Agència Espanyola del Medicament ha anunciat la suspensió de la seva comercialització (Nota AEMPS, 23 set). L'FDA ha comunicat restriccions en l'ús (NEJM, 23 set).

L'any 2007 conclouíem en el butlletí groc que la relació benefici/risc de les glitazones en el tractament o la prevenció de la diabetis de tipus 2 no és favorable. No hi redueixen la incidència d'episodis macrovasculars i poden produir efectes adversos greus, com edemes, insuficiència cardíaca i fractures en dones. A més, la rosiglitazona s'ha associat a un increment del risc d'infart de miocardi i la pioglitazona podria augmentar el risc de càncer de bufeta (Butll Groc 2007:20-13-16).

El mes de juny es van publicar nous estudis que confirmaven els riscos cardiovasculars de la rosiglitazona. Atès el risc d'efectes greus a canvi d'efectes beneficiosos més que dubtosos, no era justificable que la rosiglitazona continués al mercat (Notícia 30 juny 2010).

A Catalunya, les dades de consum indiquen que l'any 2009 hi havia entre 3.000 i 4.000 persones tractades amb rosiglitazona sola o en combinació amb un altre hipoglucemiant. D'altra banda, fins a l'abril de 2009 a Catalunya s'havien rebut 19 notificacions de sospites de reaccions adverses en pacients tractats amb rosiglitazona, nou de les quals van ser efectes cardiovasculars relacionats amb l'alerta.

Com dèiem en el butlletí fa tres anys, aquest episodi convida a algunes reflexions sobre farmacovigilància. En primer lloc, quan no es coneix bé el mecanisme d'acció d'un fàrmac (o grup de fàrmacs) cal estar especialment preparat per a l'aparició d'efectes adversos inesperats. Això exigeix sistemes sòlids de vigilància epidemiològica. En segon lloc, l'aprovació de les glitazonas, i dels nous hipoglucemiant, s'ha basat exclusivament en resultats d'assaigs clínics amb variables subrogades (glucèmia i hemoglobina glicosilada), però no en variables clíniques (reducció de la morbiditat). En el tractament de la diabetis de tipus 2 la dieta, l'exercici i la vida horàriament regular poden ser tan o més importants que els medicaments. Quan la glucèmia no pot ser regulada només amb dieta i exercici, el fàrmac d'elecció és la metformina en pacients obesos, i les sulfonilurees en els que no ho són. En alguns casos la insulina pot ser una alternativa adequada.

Aquesta notícia ens recorda que cal ser extremadament prudents amb l'ús dels fàrmacs nous, sobretot quan estan rodejats de dubtes.

**Notícies**

- Rem anterior
- Rem següent
- Avui
- Arxius

**Categories**

- Totes
- Altres
- Articles d'interès
- Eficàcia
- Mercat
- Mètodes
- Prescripció
- Toxicitat

**Idiomes**

- Castellano

**Cerca**

Search

**Enllaços**

- ISDB
- La revue Prescrire
- MeReC Buletin
- National Prescribing Service
- Hemos leído...
- El Rincón de Slaifo
- El supositorio

**Sindicació**

RSS

Google+

D'altra banda, des que es va iniciar la publicació del Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya l'any 2003 (del Departament de Sanitat i Seguretat Social primer, i després Departament de Salut), butlletí informatiu del Programa de Farmacovigilància a Catalunya, a la secció de Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ens hi fem ressò de les informacions més relacionades amb l'activitat de les agències reguladores i les retirades de medicaments.

Malgrat aquest canvi d'orientació i d'ampliació del ventall de qüestions tractades, el Butlletí Groc sempre ha estat íntimament lligat a la farmacovigilància i ha mantingut l'essència dels seus orígens.

## 5.5. Limitacions de l'estudi

Malgrat l'esforç per dur a terme una cerca rigorosa i una revisió exhaustiva de les dades disponibles per a l'anàlisi dels senyals de toxicitat i les retirades, no podem descartar algunes limitacions de l'estudi.

En primer lloc, cal tenir present una certa **subjectivitat en la selecció dels problemes de toxicitat** i la publicació d'articles per a l'anàlisi. No obstant, la inclusió de les cites a la base de dades SIETES implica un mètode, una certa sistemàtica, atès que les citacions són seleccionades segons la importància potencial per a la salut pública del problema que refereixen, el grau de novetat del contingut de l'article, la intensitat del consum del medicament o grup de medicaments entre nosaltres, i el coneixement que suposem que n'hi ha entre els metges.

Cal ressaltar que l'efecte advers tractat al Butlletí Groc de vegades era anterior (uns anys abans) a l'acció reguladora o a la retirada del medicament, de manera que no coincideix amb el temps. A més, algunes **associacions reacció adversa-fàrmac o grup de fàrmacs han aparegut de manera repetida** en el Butlletí perquè primer s'alertava del risc i després s'anunciava l'acció reguladora. De les 20 repetides, en vuit hi ha tingut interacció descrita, bé perquè els hem identificat (citolona, bendazac, gangliòsids, glafenina, droxicam, piritildiona, anorexígens, coxibs) i altres són d'ús molt comú (contrceptius orals, AINE). A més, no podem descartar que només sigui degut a què nosaltres ens hem interessat progressivament pels que tenen més impacte sanitari potencial.

D'altra banda, volem fer palesa la **dificultat en la classificació de les reaccions** segons el mecanisme d'acció. Com totes les classificacions, la proposada per Rawlins i Thompson també té els seus inconvenients. En teoria, qualsevol reacció adversa seria totalment previsible si es coneguessin a fons les propietats del fàrmac administrat i els mecanismes de producció d'alguns efectes adversos. Per això, a mesura que creix el coneixement sobre un fàrmac, el que abans es considerava una reacció de tipus B pot passar a ser

considerat com a una reacció de tipus A. Aquesta variació pot explicar per què alguna reacció pugui ser considerada d'un tipus o d'un altre segons els autors i el període en què hagués estat avaluada.

També és important destacar la **dificultat en la identificació de les proves que han conduït al descobriment i a l'avaluació del risc**. És evident que no sempre hi ha un consens clar sobre aquesta qüestió. Hem procurat que en cada cas la decisió es basés en el contingut de la publicació o "peça" anunciada per l'agència reguladora (per ex., l'estudi SMART amb salmeterol anunciat per l'FDA<sup>145,146</sup>), la institució o els investigadors que ho han fet públic (per ex., la metanàlisi de Nissen sobre rosiglitazona<sup>104</sup>), però no podem descartar que hi hagués estudis en animals i notificacions anecdòtiques que ja haguessin detectat el senyal de toxicitat. Per això, les nostres decisions sobre el mètode que en cada cas ha conduït a la identificació i a l'avaluació del risc de l'efecte advers poden no coincidir totalment amb les d'altres estudis sobre aquesta qüestió.

De la mateixa manera, el focus de la revisió han estat les **dades de seguretat publicades** en el moment de la retirada per part de l'autoritat reguladora o del laboratori fabricant. Hem assumit que totes les proves (o almenys les dades més sòlides) que han motivat o han tingut un paper significatiu en la decisió havien estat citades en la informació publicada en el moment de la retirada. És possible que hi hagi altres proves que no hagin estat esmentades en la comunicació de retirada. Els nostres resultats estan subjectes a la disponibilitat de les dades públiques i per tant no podem descartar un biaix de publicació.

De vegades, l'interès suscitat per algunes qüestions no sembla tenir relació amb el seu **impacte en salut pública**. Les reaccions hepatobiliars per fàrmacs (*Drug-induced liver injury, DILI*) són relativament rares, i no obstant en els darrers 50 anys han estat una de les principals causes de retirades de medicaments o objecte de mesures reguladores, o que no s'aproveïssin fàrmacs en desenvolupament.<sup>147</sup> Tot i que aquestes reaccions van dominar en el primer període, a diferència d'altres rares, com les discràsies hemàtiques, han continuat essent importants en el segon i el tercer períodes. Atesa la manca d'un biomarcador específic per predir un alt risc d'hepatotoxicitat greu, un augment dels

enzims hepàtics seguit d'icterícia (Ilei de Hy) ha estat adoptat com a criteri d'aturada en assaigs clínics i en la pràctica clínica.<sup>148</sup> Aquesta millora en l'avaluació del risc en les fases de desenvolupament podria explicar que en els darrers anys es retirin menys fàrmacs del mercat per causa d'hepatotoxicitat i que en el tercer període les reaccions cardiovasculars siguin la principal causa de retirades.

Finalment, la nostra anàlisi s'ha centrat en la toxicitat però **no hem avaluat les dades d'eficàcia** dels medicaments retirats, que és una part essencial de l'avaluació benefici-risc per decidir la retirada d'un medicament del mercat. A l'estudi d'Arnaiz, Carné, Riba, Codina, Ribas i Trilla,<sup>114</sup> per exemple, s'hi va observar que per a 11 dels 22 fàrmacs retirats entre 1990 i 1999 hi havia dades d'eficàcia, per a 8 hi havia dades d'eficàcia més o menys disponibles, i només per a tres no n'hi havia. De tota manera, hem observat que la proporció de fàrmacs amb valor intrínsec nul o inacceptable es va reduir a partir dels anys noranta. Com comentàvem a la introducció, a principis dels anys vuitanta a Espanya gairebé la meitat dels medicaments prescrits eren considerats de valor dubtós, nul o inacceptable, i a partir d'aleshores l'oferta de medicaments va canviar radicalment.<sup>15</sup>

## 5.6. Unes pinzellades sobre novetats legislatives en farmacovigilància

L'any 2005, la legislació preveia que els titulars de l'autorització de comercialització completessin un pla de gestió de riscos (*risk management plan*, RMP) per als nous fàrmacs aprovats. A Espanya, el Reial Decret (RD) 1344/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, va incorporar les novetats introduïdes per la Directiva 2004/27/CE que estableix una normativa europea sobre medicaments.<sup>149</sup> En aquest RD **s'hi amplia la definició de reacció adversa** per incloure també totes les conseqüències clíniques perjudicials derivades de la dependència, abús i ús incorrecte dels medicaments, incloses les causades per l'ús en indicacions no autoritzades i les causades per errors de medicació. Un altre concepte nou és la **gestió del risc**, entesa com a una planificació de les activitats de farmacovigilància amb la

intenció d'avançar-se als problemes de seguretat dels medicaments, i poder introduir mesures de minimització dels riscos coneguts dels medicaments, així com la comunicació efectiva d'aquestes mesures als prescriptors. La notificació de casos de sospita de reaccions adverses per part dels professionals sanitaris, la qual ha constituït fins ara la base dels sistemes de farmacovigilància, ha de ser complementada amb estudis epidemiològics que confirmin els riscos i en permetin quantificació. Actualment la farmacovigilància dóna més rellevància a la farmacoepidemiologia i als estudis observacionals. No obstant, podria ser més proactiva, no sols posant més èmfasi en la prevenció o minimització dels riscos, sinó també en la comunicació dels nous senyals establerts als prescriptors, de manera que pugui contribuir a que el conjunt del sistema d'atenció a la salut eviti l'ús de certs fàrmacs especialment perillosos que no aporten avantatges sobre els seus anàlegs, eviti l'ús de tots els fàrmacs en situacions de risc especial, eviti l'ús concomitant de fàrmacs causants d'interaccions farmacològiques amb resultats greus, i que en general utilitzi els medicaments de manera saludable. Un centre de farmacovigilància proactiu no és el que recull més casos d'infart de miocardi per diclofenac, sinó el que evita un nombre més alt d'infarts per diclofenac, mitjançant tasques d'investigació, però també d'informació, de formació continuada i de comunicació i col·laboració amb el prescriptor.

La recent legislació europea (RD 577/2013, de 26 de juliol) ha aportat noves eines per millorar la vigilància dels medicaments en la fase postcomercialització.<sup>150</sup> Les dues novetats que han estat anunciades com a les més importants són la possibilitat que els ciutadans notifiquin sospites de reaccions adverses dels medicaments que prenen, i la identificació dels medicaments de recent comercialització, que requereixen un seguiment més intensiu, amb un triangle negre invertit en la caixa de l'envàs. Altres canvis necessaris són la millora en la transparència i la comunicació de riscos, l'accés a les bases de dades de reaccions adverses, i l'establiment d'un nou Comitè Europeu per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) dins de l'EMA. Aquest comitè revisa els senyals d'inseguretat dels medicaments que es notifiquen des dels estats membres, i pot recomanar la modificació de la fitxa tècnica o la suspensió de la comercialització d'un medicament. Altres funcions

del PRAC també està implicat en l'avaluació dels plans de gestió de riscos dels medicaments i dels estudis postautorització de seguretat i d'eficàcia.

## 5.7. Reflexions generals de farmacovigilància

Diversos episodis recents que han motivat la retirada d'alguns medicaments conviden a algunes reflexions sobre farmacovigilància. Quines lliçons podem aprendre?

En primer lloc, **no ens podem deixar seduir pels mecanismes**. El paper de la inhibició de la COX-2 en l'aterogènesi i la trombosi (celecoxib, rofecoxib) o les conseqüències de l'activació dels PPAR  $\gamma$  (rosiglitazona, pioglitazona) són complexes i no del tot conegudes.

En segon lloc, els efectes adversos d'alguns medicaments retirats són previsibles i malauradament esperables a partir d'una simple revisió de les propietats bàsiques del fàrmac. Tot i que l'observació clínica i les dades farmacoepidemiològiques són indispensables, **no hem d'ignorar ni oblidar la farmacologia**, com deien Jean-Louis Montastruc, Christine Damase i Haleh Bagheri després de la retirada del rimonabant. Aquesta sovint és presentada per les companyies farmacèutiques amb finalitat de promoció, o ha estat ensenyada en facultats de medicina i de farmàcia com quelcom no transferible. Basada en la fisiologia, la farmacologia no sols explica els efectes beneficiosos dels fàrmacs, sinó que també permet anticipar nombrosos efectes adversos i retirades del mercat. És una de les bases, junt amb el coneixement clínic i epidemiològic, base d'una avaluació justa, raonable, segura i independent de la prescripció de medicaments. Així per exemple, l'aparició d'estats depressius en persones que prenen **rimonabant**, un antagonista dels receptors centrals del cànnabis, és un efecte indesitjat previsible, i per tant esperat, derivat de les propietats farmacodinàmiques bàsiques del fàrmac. Els efectes antagonistes dopaminèrgics de la **veraliprida** definien aquest fàrmac com a un veritable neurolèptic: els casos de síndrome extrapiramidal i de quadres depressius per veraliprida eren previsibles per simple lògica farmacodinàmica.

Alguns casos d'inseguretat farmacològica que han estat motiu de forta atenció, com el del triazolam (reaccions neuropsiquiàtriques), el del fenoterol (atacs greus i increment de la mortalitat per asma), el del piroxicam (hemorràgia gastrointestinal) o el de la cerivastatina (rabdomiòlisi) són exemples similars d'un "enèsim" membre d'un grup farmacològic, que va ser **comercialitzat a dosis excessivament altes**.<sup>151</sup> En alguns casos, sembla que el nou fàrmac "jo també" va ser comercialitzat expressament a una dosi alta per afavorir la competència comercial (efecte més intens, efecte simptomàtic més ràpid) (unida a la manca d'atenció de les autoritats reguladores). L'"enèsim" membre d'un grup no s'hauria de comercialitzar sense proves d'algun tipus de superioritat real, sobre variables clíniques, en relació amb els seus predecessors. A més, no s'haurien de considerar d'elecció si no van acompanyats d'assaigs clínics i altres estudis comparatius amb els fàrmacs ja disponibles amb les mateixes indicacions. Per altra banda, l'aprovació de nous fàrmacs a partir de resultats d'assaigs clínics amb **variables subrogades** (per ex., glucèmia i hemoglobina glicosilada), però no en variables clíniques (disminució de la morbimortalitat), genera una despesa considerable de recursos amb resultat sanitari i efectes incerts sobre els pacients.<sup>152</sup>

En tercer lloc, la generació d'un senyal d'inseguretat d'un nou fàrmac hauria d'impulsar una **acció reguladora contundent**. Les mesures reguladores suaus o a mitges, com canvis en les advertències a la fitxa tècnica i el prospecte, no modifiquen la prescripció, de manera que el problema es perpetua i continua havent-hi víctimes. La retirada del rofecoxib, per exemple, va ser un resultat previsible d'un sistema de regulació, avaluació i registre dels nous medicaments i farmacovigilància que van fallar de manera estrepitosa.

Finalment, i potser més difícil, a l'hora d'aprovar un fàrmac o de decidir si continua comercialitzat, cal valorar la seva **relació benefici/risc**, de manera comparativa amb les altres alternatives terapèutiques disponibles, farmacològiques o no.<sup>153</sup>

## 5.8. Per acabar

En els 50 anys d'història de la farmacovigilància els mètodes aplicats a l'estudi dels efectes adversos dels medicaments s'han enriquit considerablement: les proves de causalitat han estat progressivament més sòlides. Els estudis observacionals i els assaigs clínics han permès quantificar els riscos i en ocasions fins i tot determinar-ne la incidència. En un article recent, Avorn reflexiona sobre el desenvolupament i la millora dels mètodes i de la cultura de la farmacovigilància.<sup>154</sup> Des de l'epidèmia d'intoxicacions pel dietilenglicol del xarop de sulfanilamida l'any 1937 als EEUU o la de focomèlia causada per talidomida en els anys seixanta, fins al rofecoxib o la rosiglitazona en els darrers anys, els mètodes per avaluar els riscos dels medicaments s'han multiplicat i s'han refinat. Al llarg d'aquests anys, l'estudi i la gestió d'aquest aspecte inevitable de la terapèutica han implicat una complexa interacció entre la pràctica clínica, la farmacologia, l'epidemiologia, la salut pública i la política. Les noves TIC permeten tractar grans quantitats de dades amb una facilitat impensable fa només 25 anys. També permeten accedir més fàcilment a les dades i a la informació. L'aparició i desenvolupament de les TIC també han permès el desenvolupament i aplicació de mètodes epidemiològics sofisticats, que constitueixen eines molt valuoses per establir la relació benefici-risc dels fàrmacs per al bé dels pacients.

El Butlletí Groc ha estat un observatori del desenvolupament de la farmacovigilància a Espanya, i a escala global. A Espanya els primers anys de la Targeta Groga es van caracteritzar pel descobriment d'efectes adversos greus o potencialment greus, causats per medicaments de valor intrínsec nul o dubtós, que van conduir en molts casos a la retirada del medicament del mercat, o bé a modificacions de la seva fitxa tècnica. L'agranulocitosi per piritildiona<sup>155</sup> i per cinepazida,<sup>156</sup> la síndrome de Guillain-Barré per gangliòsids,<sup>157</sup> el parkinsonisme i la depressió per cinnarizina i flunarizina,<sup>158,159,160</sup> en són alguns exemples.

A escala global, el Butlletí Groc ha reflectit els importants canvis operats en més de 25 anys en els motius d'interès i els mètodes de la farmacovigilància: presència creixent de



---

reaccions adverses de tipus A, relativament freqüents, potencialment greus i amb un impacte considerable sobre la salut pública, descobertes i avaluades de manera creixent amb estudis observacionals o metanàlisis d'assaigs clínics controlats.

Prioritzar els interessos dels pacients és, junt amb el rigor, la transparència, l'orientació clínica i la independència de les companyies farmacèutiques i l'administració pública, un dels valors principals del Butlletí Groc. És essencial fomentar una forta col·laboració entre les agències reguladores, les revistes mèdiques, la universitat, la indústria i els professionals de la salut, a fi d'optimitzar l'intercanvi de coneixement dels casos clínics d'efectes adversos i millorar l'atenció dels pacients.<sup>161</sup>

El Butlletí Groc ha estat a la vegada un observatori i un aparador dels problemes d'inseguretat dels medicaments que són causa de preocupació entre científics, professionals, autoritats reguladores, indústria farmacèutica i pacients. Ha identificat aquests problemes, els ha posat en perspectiva, i ha proposat mesures per evitar-los o minimitzar-ne l'impacte.

Per aquest motiu, creiem que publicacions com el Butlletí Groc són indispensables per teixir les complicitats necessàries per promoure la col·laboració entre institucions, professionals i pacients, per fer un ús més saludable dels medicaments.



## **6. Conclusions**



1. La meitat de les reaccions adverses descrites en els articles de Butlletí Groc en el període 1988-2011 eren de tipus A, i l'altra meitat de tipus B. No obstant, aquestes proporcions han canviat amb el temps, de manera que a partir del 2000 ha augmentat l'interès pels efectes adversos de tipus A, a expenses dels de tipus B.
2. Des de 1982, els motius de la retirada de medicaments del mercat a causa d'inseguretat també han canviat. Al període 1982-93 només una de 17 retirades ho va ser per una reacció adversa de tipus A, i a partir del 2000 les retirades per reaccions adverses de tipus A van suposar més de 60% (16 de 26).
3. Paral·lelament, els mètodes per a la identificació i avaluació causal de la reacció adversa descrita en els articles de Butlletí Groc han anat canviant, de manera que amb el temps ha augmentat la contribució dels estudis observacionals, assaigs clínics i metanàlisis a expenses de les sèries de casos.
4. Els fàrmacs retirats del mercat farmacèutic espanyol a causa d'inseguretat entre 1982 i 2013 i les reaccions adverses que produïen han estat molt similars (en grup ATC del fàrmac i en l'òrgan afectat per la reacció adversa) als que han estat objecte d'interès en el Butlletí Groc.
5. Al mateix temps, el tipus de proves sobre les quals s'ha basat la decisió de retirar medicaments del mercat també ha evolucionat. En els primer anys, les retirades es van basar sobretot en sèries de casos, reunides per clínics o per sistemes de notificació espontània. Després, els estudis observacionals i les metanàlisis d'assaigs clínics han estat els principals mètodes generadors de senyals i de quantificació de riscos.

6. Al llarg de 30 anys, el temps transcorregut entre la comercialització i la retirada d'un fàrmac per motius d'inseguretat s'ha allargat, des de 7,9 anys en el període 1982-93 i 8,3 anys en el període 1994-99, al doble (16 anys) en el període 2000-03. En el conjunt de l'estudi, gairebé un 40% dels fàrmacs van ser retirats durant els cinc primers anys de comercialització.
  
7. L'interès del Butlletí Groc pels fàrmacs amb valor intrínsec nul o inacceptable s'ha anat reduint amb el temps: eren objecte d'un 30% dels articles en el període 1988-93, i només d'un 11% a partir de 1994. La proporció de fàrmacs de valor terapèutic intrínsec nul o dubtós que han estat motiu de retirada del mercat s'ha mantingut estable durant tot el període d'estudi.
  
8. Al llarg de 23 anys el Butlletí Groc ha reflectit les principals preocupacions sobre inseguretat dels medicaments a escala global i a Espanya, en termes de grups de fàrmacs, naturalesa i tipus de les reaccions adverses, així com els mètodes per al seu descobriment i avaluació.

## **7. Bibliografia**





- <sup>1</sup> Steinbrook R. Searching for the right search - Reaching the medical literature. *N Engl J Med.* 2006;354:4-7 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/75795>
- <sup>2</sup> Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *Plos Med.* 2010;7(9):e1000326 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/89138>
- <sup>3</sup> Cuellar-Montoya Z, Maldonado JE, Moncayo A. Obstacles to health information for all. *Lancet.* 2004;364:1755-56 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/71899>
- <sup>4</sup> Maisonneuve H, Matillon Y, Bertrand D. Obstacles to health information for all. *Lancet.* 2004;364:1755 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/71898>
- <sup>5</sup> Llop R, Bosch M, Figueras A, Laporte JR. Separating the wheat from the chaff: essential information in therapeutics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:335-37.
- <sup>6</sup> Castells M. La era de la informació: economía, sociedad y cultura. Vol. 1. La sociedad red. Madrid: Alianza Editorial, 1ª ed. 1997.
- <sup>7</sup> [Consultat juliol 2015]. Disponible a: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)
- <sup>8</sup> Olsson S, Pal S. Drug bulletins: independent information for global use. *Lancet.* 2006;368:903-04.
- <sup>9</sup> Font M. Role of drug bulletins. *Lancet.* 2006;368:1766-67.
- <sup>10</sup> Anònim. Gràcies als nostres lectors. *Butll Groc.* 2004;17:1-4 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg171.04c.pdf>
- <sup>11</sup> Ministerio de la Gobernación. Orden de 12 de noviembre sobre Farmacovigilancia. *BOE.* 1973;287:23190-91.
- <sup>12</sup> Capellà D. El Programa de Tarjeta Amarilla en España: sus orígenes. A: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ (coordinadors). *Los primeros 25 años del Sistema de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*, 1ª edición. Oviedo. Ediciones de la Universidad de Oviedo; 2010: 25-29.
- <sup>13</sup> Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. A: Laporte JR, Tognoni G (editors). *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª edición. Barcelona. Masson-Salvat; 1993: 147-70.
- <sup>14</sup> Anònim. Artropaties produïdes per medicaments. *Butll Groc.* 1988;1:1-4 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg11.88c.pdf>
- <sup>15</sup> Laporte JR, Porta M, Capellà D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16:301-04.
- <sup>16</sup> Anònim. Prosereme. *Butll Inf Ter.* 1989;3:29-32.
- <sup>17</sup> Laporte JR, Costa J, Arnau de Bolós JM. Guía farmacológica para la asistencia primaria. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1987.
- <sup>18</sup> Laporte JR, Capellà D. El desarrollo de la farmacovigilancia en España. *Inf Ter Seg Social.* 1985;9:47-53.
- <sup>19</sup> Anònim. Efectes indesitjats: un cost no només econòmic. *Butll Groc.* 1999;12:1-3 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg121.99c.pdf>

- <sup>20</sup> Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B, for the French Pharmacovigilance Centres. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000;320:1036 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/50470>
- <sup>21</sup> Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*. 2003;348:1556-64 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/65758>
- <sup>22</sup> Gotzsche PC. Deadly medicines and organised crime. How big pharma has corrupted healthcare. Radcliffe, London, 2013:259-60.
- <sup>23</sup> Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-6 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/37895>
- <sup>24</sup> Nyborg G, Straand J, Brekke M. Inappropriate prescribing for the elderly – A modern epidemic? *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;67:1085-94 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/93352>
- <sup>25</sup> Anònim. Ús de fàrmacs en la gent gran. *Butll Inf Ter Departament de Sanitat i Seguretat Social*. 2001;13:39-44 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT131001.pdf>
- <sup>26</sup> Anònim. Butlletí Groc: nova etapa. *Butll Groc*. 2003;16:1-4 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg161.03c.pdf>
- <sup>27</sup> [Consultat desembre 2014]. Disponible a: <http://www.ispe.org/glossary?term=Pharmacovigilance>
- <sup>28</sup> Anònim. Telling stories about medicines safety. *Drug Ther Bull*. 2014;52:1.
- <sup>29</sup> McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1961;278:1358.
- <sup>30</sup> Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26:1-5.
- <sup>31</sup> Böttiger LE, Nordlander M, Strandberg I, Westerholm B. Deaths from drugs. An analysis of drug-induced deaths reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee during a five-year period (1966-1970). *J Clin Pharmacol*. 1974;14:401-07.
- <sup>32</sup> Böttiger LE, Westerholm B. Acquired haemolytic anaemia. II Drug-induced haemolytic anaemia. *Acta Med Scand*. 1973;193:227-31.
- <sup>33</sup> Böttiger LE, Westerholm B. Drug induced blood dyscrasias in Sweden. *BMJ*. 1973;3:339-43.
- <sup>34</sup> Böttiger LE. Adverse drug reaction: an analysis of 310 consecutive reports to the Swedish Drug Reaction Committee. *J Clin Pharmacol*. 1973;13:373-82.
- <sup>35</sup> Böttiger LE, Strandberg J, Westerholm B. Drug-induced febrile mucocutaneous syndrome. *Acta Med Scand*. 1975;198:229-33.
- <sup>36</sup> Spriet-Pourra C, Auriche M. Drug withdrawal from the market for safety in three European countries: contributing reasons and implications. A: Fracchia GN (editor). *European medicines research. Perspectives in pharmacotoxicology and pharmacovigilance*. Amsterdam: IOS Press, 1994:267-75.
- <sup>37</sup> Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. I: What have been the important adverse reactions since thalidomide? *BMJ*. 1983;286:199-202 [consultat juliol

- 2015]. Disponible a:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1546329/pdf/bmjcred00536-0037.pdf>
- <sup>38</sup> Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. II: How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays? *BMJ*. 1983;286:289-92 [consultat juliol 2015]. Disponible a:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1546494/pdf/bmjcred00537-0045.pdf>
- <sup>39</sup> Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. II (continued): How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays? *BMJ*. 1983;286:365-68 [consultat juliol 2015]. Disponible a:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1546909/pdf/bmjcred00538-0039.pdf>
- <sup>40</sup> Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. III: Alerting processes and early warning systems. *BMJ*. 1983;286:458-60 [consultat juliol 2015]. Disponible a:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1546762/pdf/bmjcred00539-0044.pdf>
- <sup>41</sup> Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. IV: Verification of suspected adverse reactions. *BMJ*. 1983;286:544-47 [consultat juliol 2015]. Disponible a:  
<http://www.bmj.com/content/286/6364/544.short>
- <sup>42</sup> Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Englund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *BMJ*. 1970;2:203-09.
- <sup>43</sup> Bergman U, Boman G, Wiholm B-E. Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *BMJ*. 1978;2:464-66.
- <sup>44</sup> Stolley PD. Asthma mortality: why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1972;105:883-90.
- <sup>45</sup> Capellà D, Pedrós C, Vidal X, Laporte J-R. Case-population studies in pharmacoepidemiology. *Drug Safety*. 2002;25:7-19 [consultat juliol 2015]. Disponible a:  
<http://www.sietes.org/buscar/cita/60719>
- <sup>46</sup> Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284:878-81 [consultat juliol 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5549830>
- <sup>47</sup> Antunes CMF, Stolley PD, Rosenhein NB, Davies JL, Tonascia JA, Brown C, et al. Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study. *N Engl J Med*. 1979;300:9-13.
- <sup>48</sup> Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *N Engl J Med*. 1974;290:1158-62.
- <sup>49</sup> Weiss NS, Sayvetz TA. Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1980;302:551-54.
- <sup>50</sup> Kaufman DW, Shapiro S, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD, et al. Decreased risk of endometrial cancer among oral-contraceptive users. *N Engl J Med*. 1980;303:1045-47.
- <sup>51</sup> Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, Kaufman DW, Helmrich SP, Miettinen OS, et al. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA*. 1982;247:3210-12.
- <sup>52</sup> Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet*. 1988;332:1331-35 [consultat juliol 2015]. Disponible a:  
<http://www.sietes.org/buscar/cita/13010>

- <sup>53</sup> Skegg DC, Richards SM, Doll R. Minor tranquillisers and road accidents. *BMJ*. 1979;1:917-19 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35267>
- <sup>54</sup> Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, Kaufman DW, Miettinen OS, Stolley PD. Thiazides and acute colecystitis. *N Engl J Med*. 1980;303:546-48.
- <sup>55</sup> Slone D, Shapiro S, Kaufman DW, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD. Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1981;305:420-24.
- <sup>56</sup> Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 2005;165:869-74 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/73758>
- <sup>57</sup> The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. An epidemiological study of severe anaphylactic and anaphylactoid reactions among hospital patients: methods and overall risks. *Epidemiology*. 1998;9:141-46.
- <sup>58</sup> Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J, Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1991;337:85-89 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/15808>
- <sup>59</sup> Grainger J, Woodman K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Keane A, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study. *Thorax*. 1991;46:105-11.
- <sup>60</sup> Royal College of General Practitioner's Oral Contraception Study. Further analysis of mortality in oral contraceptive users. *Lancet*. 1981;1:541-46.
- <sup>61</sup> Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am*. 2007;91:537-52 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2537993/pdf/nihms28745.pdf>
- <sup>62</sup> Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333:1600-07.
- <sup>63</sup> Jick H, Watkins RN, Hunter JR, Dinan B, Madsen S, Rothman KJ, et al. Replacement estrogens and endometrial cancer. *N Engl J Med*. 1979;300:218-22.
- <sup>64</sup> Friedman GD, Ury HK. Initial screening for carcinogenicity of commonly used drugs. *JNCI*. 1980;65:723-33.
- <sup>65</sup> Jick H, Walker AM, Rothman KJ, Hunter JR, Holmes LB, Watkins RN, et al. Vaginal spermicides and congenital disorders. *JAMA*. 1981;245:1329-32.
- <sup>66</sup> Jick H, Brandt DE. Allopurinol and cataracts. *Am J Ophthalmol*. 1984;98:355-58.
- <sup>67</sup> Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27:411-20 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/69962>
- <sup>68</sup> Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR, on behalf of the Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:235-42.
- <sup>69</sup> Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein M. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360:225-35.

- <sup>70</sup> Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death – How should we manage the risk? *N Engl J Med.* 2009;360:294-96.
- <sup>71</sup> Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP, Morgenthaler TI. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *J Hosp Med.* 2013;8:1-6.
- <sup>72</sup> Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Ronbison NJ, Ibáñez L, et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int.* 2013;91:24-31.
- <sup>73</sup> Dassamayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf.* 2011;34:125-56.
- <sup>74</sup> Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax.* 2013;68:163-70.
- <sup>75</sup> Billioti de Gage SB, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012;345:14.
- <sup>76</sup> Billioti de Gage SB, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014;349:g5205.
- <sup>77</sup> Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open.* 2012;2:e000850.
- <sup>78</sup> Anònim. Els perills de l'ús d'hipnòtics i sedants. *Butll Groc.* 2012;25:13-16 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg254.12c.pdf>
- <sup>79</sup> Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Josep L, Whitson HE, Prior JC, et al, for the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 2007;167:188-94 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78920>
- <sup>80</sup> Prieto-Alhambra D, Petri DH, Goldenberg JSB, Khong TP, Klungel OH, Robinson NJ, et al. Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA. *Osteoporos Int.* 2014;25:847-55.
- <sup>81</sup> Coupland C, Dhiman P, Morriss S, Arthur A. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ.* 2011;343:d4551.
- <sup>82</sup> Anònim. Hiponatremia per inhibidors selectius de la recaptació de serotonina. *Butll Farmacovigilància Catalunya.* 2004;2:1-3 [consultat juliol 2015]. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_farmacovigilancia/documents/arxius/bfv\\_v02\\_n1.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxius/bfv_v02_n1.pdf)
- <sup>83</sup> Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1209-18 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483462>
- <sup>84</sup> Anònim. Ús prolongat d'inhibidors de la bomba de protons (IBP) i risc de fractures. *Butll Groc.* 2012;25:5-8 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg252.12c.pdf>

- <sup>85</sup> Trifirò G, Coloma PM, Rijnbeek PR, Romio S, Mosseveld B, Weibel D, et al. Combining multiple healthcare databases for post-marketing drug and vaccine safety surveillance: why and how? *J Intern Med.* 2014;275:551-61.
- <sup>86</sup> Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters R W, Obias-Manno D, Barker AH, et al, and the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324:781-88.
- <sup>87</sup> Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA.* 1993;270:1589-95.
- <sup>88</sup> The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2000;283:1967-75 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/50535>
- <sup>89</sup> Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al, for the SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1343-56 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/84066>
- <sup>90</sup> Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33 [consultat setembre 2015]. <http://www.sietes.org/buscar/cita/62794>
- <sup>91</sup> White C. Second long term HRT trial stopped early. *BMJ.* 2002;325:987 [consultat setembre 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1124545/>
- <sup>92</sup> Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet.* 2002;360:942-44 [consultat setembre 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=63296>
- <sup>93</sup> Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997;350:1047-59 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/35460>
- <sup>94</sup> Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer.* 2009;45:1649-53.
- <sup>95</sup> Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007;356:1670-74.
- <sup>96</sup> Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al, for the Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety analysis. *Circulation.* 2008;117:2104-13.
- <sup>97</sup> Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-08.
- <sup>98</sup> Krumholz H, Ross JS, Presler AH, Egilman DS. What have we learn from Vioxx? *BMJ.* 2007;334:120-23.



- <sup>99</sup> Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. A case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA*. 2008;299:1800-12.
- <sup>100</sup> Kesselheim AS, Avorn J. The role of litigation in defining drug risks. *JAMA*. 2007;297:308-11 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/78930>
- <sup>101</sup> Whittington C J, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004;363:1341-45 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=69889>
- <sup>102</sup> Aursnes I, Tvette IF, Gaasemyr J, Natvig B. Suicide attempts in clinical trials with paroxetine randomised against placebo. *BMC Medicine*. 2005;3:14 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75339>
- <sup>103</sup> Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43.
- <sup>104</sup> Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
- <sup>105</sup> Anònim. Glitazones en la diabetis de tipus 2: una relació benefici-risc desfavorable? *Butll Groc*. 2007;20:13-16 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg204.07c.pdf>
- <sup>106</sup> Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:1439-50.
- <sup>107</sup> Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JEL, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385:351-61.
- <sup>108</sup> McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk of inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296:1633-44 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78344>
- <sup>109</sup> Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects on non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-79.
- <sup>110</sup> Anònim. La decepció dels coxibs. *Butll Groc*. 2005;18:1-4 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg181.05c.pdf>
- <sup>111</sup> Pedrós C, Cereza G, Laporte JR. Primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos sobre la ciclooxigenasa-2. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:415-17 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=61289>
- <sup>112</sup> Cereza G, Pedrós C, Garcia N, Laporte JR. Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:578-9 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75276>

- <sup>113</sup> Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58:108-17.
- <sup>114</sup> Arnaiz JA, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57:89-91.
- <sup>115</sup> Fung M, Thornton A, Mybeck K, Hsiao-hui Wu J, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the characteristics of safety withdrawal of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets – 1960 to 1999. *Ther Innov Regul Sci.* 2001;35:293-317 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://dij.sagepub.com/content/35/1/293.abstract>
- <sup>116</sup> Clarke A, Deeks JJ, Shakir SA. An assessment of the publicly disseminated evidence of safety used in decisions to withdraw medicinal products from the UK and US markets. *Drug Saf.* 2006;29:175-81.
- <sup>117</sup> Olivier P, Montastruc JL. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:808-12.
- <sup>118</sup> Paludetto MN, Olivier-Abbal P, Montastruc JL. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:1289-94.
- <sup>119</sup> Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA.* 2002;287:2215-20.
- <sup>120</sup> McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open.* 2014;4:e004221.
- <sup>121</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Nordic Council on Medicines. Guidelines for ATC Classification. Oslo, 1990 [consultat juliol 2015]. Disponible a: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- <sup>122</sup> Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. A: Laporte JR, Tognoni G, editors. *Principios de epidemiología del medicamento 2ª edición.* Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 95-10
- <sup>123</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultat juliol 2015]. Disponible a: [www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm) (disponibles al web des de 1999)
- <sup>124</sup> Evolución de los nuevos medicamentos comercializados en España (1980-2004). *Panorama Actual del Medicamento.* 2005, núm. 284 [consultat juliol 2015]. Disponible a: [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)
- <sup>125</sup> Fluixá Carrascosa C, Rodríguez Cumplido D. Fármacos retirados en los últimos 5 años. *AMF.* 2011;7:200-02.
- <sup>126</sup> Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. Comunicacions de riscos de medicaments notificades per l'AEMPS. Disponibles al web des de 2003 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-de-farmacovigilancia-de-catalunya/>
- <sup>127</sup> Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329:15-19.



- <sup>128</sup> Lexchin J. How safe are new drugs? Market withdrawal of drugs approved in Canada between 1990 and 2009. *Open Med.* 2014;8:e14-9.
- <sup>129</sup> Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al, for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352:1092-102 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/73276>
- <sup>130</sup> Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1.520-28 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/53968>
- <sup>131</sup> Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, et al, for the ADVANTAGE Study Group. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2003;139:539-46 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/67761>
- <sup>132</sup> Kammerl MC, Debler J, Riegger GA, Krämer BK. COX-2 inhibitors and risk of heart failure. *Lancet.* 2004;364:1486-87 [consultat setembre 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/71716>
- <sup>133</sup> Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: Meta-analysis of randomised trials. *JAMA.* 2006;296:1619-32 [consultat setembre 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/78343> Consultat agost 2015.
- <sup>134</sup> de Abajo FJ, del Pozo JG, del Pino A. Trends of non-steroidal anti-inflammatory drugs use in Spain, 1990 through 2003. *Aten Primaria.* 2005;36:424-33.
- <sup>135</sup> Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al, for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43 [consultat setembre 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/78703>
- <sup>136</sup> Anònim. Risc de fractures en pacients tractats amb rosiglitazona i pioglitazona. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2007;5:5-6 [consultat setembre 2015]. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v05\\_n\\_2.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v05_n_2.pdf)
- <sup>137</sup> Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:32-39.
- <sup>138</sup> Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al, for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22 [consultat setembre 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/79934>
- <sup>139</sup> Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009;32:219-28.
- <sup>140</sup> Sharma A, Chatterjee S, Arbab-Zadeh A, Goyal S, Lichstein E, Grosh J, et al. Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: evidence from a meta-analysis. *Chest.* 2013;144:1311-22.

- <sup>141</sup> Anònim. Riscos d'una excessiva correcció de l'anèmia amb eritropoetina. Butll Groc. 2007;20:5-8 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg202.07c.pdf>
- <sup>142</sup> Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet. 2007;369:381-88 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/79072>
- <sup>143</sup> Anònim. Rimonabant i risc de depressió. Butll Groc. 2008;21:2-3 [consultat setembre 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg211.08c.pdf>
- <sup>144</sup> Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2007;370:1706-13 [consultat setembre 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/81562>
- <sup>145</sup> Anònim. Risc d'episodis greus d'asma per salmeterol. Butll Groc. 2003;16:9-11 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg163.03c.pdf>
- <sup>146</sup> Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, The SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006;129:15-26 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/75959>
- <sup>147</sup> Regev A. Drug-induced liver injury and drug development: industry perspective. Semin Liver Dis. 2014;34:227-39.
- <sup>148</sup> Seeff LB. Drug-induced liver injury is a major risk for new drugs. Dig Dis. 2015;33:458-63.
- <sup>149</sup> Novetats legislatives en farmacovigilància. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2008;6:1-2 [consultat agost 2015]. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v06\\_n1.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v06_n1.pdf)
- <sup>150</sup> Nou reial decret de farmacovigilància: novetats més rellevants per al professional sanitari. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2013;11:17-19 [consultat agost 2015]. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v11\\_n5.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v11_n5.pdf)
- <sup>151</sup> Cerivastatina: reflexions sobre una retirada. Butll Groc. 2001;14:13-15 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg144.01c.pdf>
- <sup>152</sup> Prescripció saludable de medicaments en temps de crisi (2). Butll Groc. 2011;24:13-16 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg244.11c.pdf>
- <sup>153</sup> Lexchin J. Withdrawals of drugs for safety reasons: how do regulators decide if they are too unsafe? Adv Drug React Bull. 2006;236:903-06 [consultat agost 2015]. Disponible a: <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=76689>
- <sup>154</sup> Avorn J. 200th anniversary article: two centuries of assessing drug risks. N Engl J Med. 2012;367:193-97.
- <sup>155</sup> Ibáñez L, Ballarín E, Pérez E, Vidal X, Capellà D, Laporte JR. Agranulocytosis induced by pirithyldione, a sedative hypnotic drug. Eur J Clin Pharmacol. 2000;55:761-4 [consultat setembre 2015]. Disponible a: <http://www.sietes.org/buscar/cita/49013>

- <sup>156</sup> Laporte JR, Capellà D, Juan J. Agranulocytosis induced by cinepazide. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38:387-8.
- <sup>157</sup> Figueras A, Morales-Olivas FJ, Capellà D, Palop V, Laporte JR. Bovine gangliosides and acute motor polyneuropathy. *BMJ*. 1992;305:1330-1.
- <sup>158</sup> Laporte JR, Capellà D. Useless drugs are not placebos: lessons from flunarizine and cinnarizine. *Lancet*. 1986;2:853-4.
- <sup>159</sup> Laporte JR, Capellà D. Useless drugs are not placebos. *Lancet*. 1987;1:1324.
- <sup>160</sup> Capellà D, Laporte JR, Castel JM, Tristán C, Cos A, Morales-Olivas FJ. Parkinsonism, tremor, and depression induced by cinnarizine and flunarizine. *BMJ*. 1988;297:722-3.
- <sup>161</sup> Sharfstein JM, Kesselheim AS. The safety of prescription drugs. *JAMA*. 2015;314:233-34.



## **Annexos**



## **Annex 1. Categories dels articles publicats**





## I. Notícies diverses, novetats de la targeta groga i recordatori del que cal notificar

- **Notícies** recents: hemorràgia puerperal, IECA en insuficiència cardíaca (núm. 4, 2003).
- Constitució de la FICF (núm. 4, 1998).
- III Reunió de CEIC a Catalunya (núm. 2, 1996).
- L'ICF, Centre Col·laborador de l'OMS per a la Recerca i la Formació en Farmacoepidemiologia (núm. 2, 1995).
- Novetats de la **Targeta Grog**a (núm. 2, 2001).
- Novetats de la targeta groga: la contribució dels farmacèutics (núm. 3, 1999).
- La Targeta Grog a Catalunya l'any 1993 (núm. 1, 1994).
- **Què cal notificar?** (núm. 3, 2001; núm. 3, 1993; núm. 4, 1989; núm. 3, 1989).
- **Medicaments nous** comercialitzats l'any 1989 (núm. 2, 1990).

## II. Conceptes generals d'eficàcia i seguretat. Polítiques de medicaments, mercat i legislació. Informació independent sobre terapèutica

- Principals novetats en terapèutica del 2008 (núm. 4, 2008).
- 20 anys de Butlletí Groc: nous reptes en farmacovigilància (núm. 2, 2008).
- Quinze anys de Targeta Grog (núm. 1, 1998).
- La despesa en medicaments (2) (núm. 1, 1997).
- La despesa en medicaments (1) (núm. 5, 1996).
- Prescripció saludable en temps de crisi (2) (núm. 4, 2011).
- Prescripció saludable en temps de crisi (núms. 2 i 3, 2011).
- Anuncis de Nolotil (núm. 2, 1992).
- Farmacovigilància a Europa: una oportunitat per millorar (núm. 1, 2010).
- La nova legislació a Europa: un canvi de perspectiva (núm. 4, 2005).
- Unes pinzellades sobre la nova legislació europea dels medicaments (núm. 5, 2002).
- Gràcies als nostres lectors (núm. 1, 2004).
- Butlletí Groc: nova etapa (núm. 1, 2003).
- Novetats al web: Declaració de la ISDB sobre avenç en l'ús de fàrmacs (núm. 1, 2002).

## III. Revisions de farmacologia clínica

- Avaluació de l'eficàcia dels tractaments (núm. 3, 2008).
- Fàrmacs antics disfressats de novetat (núm. 1, 2007).
- Despesa en medicaments i innovació terapèutica (núms. 4 i 5, 2004).
- Reaccions adverses relacionades amb la metabolització dels fàrmacs (núm. 3, 1999).
- Efectes indesitjats: un cost no només econòmic (núm. 1, 1999).
- Malalties possiblement produïdes per medicaments (núm. 4, 1997).
- Deteriorament natural o induït per fàrmacs? (núm. 3, 1991).

#### IV. Relació benefici-risc

- Ús de bloquejadors  $\beta$ -adrenèrgics en pacients amb MPOC: un dilema no resolt? (núm. 1, 2011).
- Nous anticossos monoclonals en l'artritis reumatoide i la psoriasi (núm. 2, 2010).
- Antivírics en la grip: entre la incertesa i la urgència de la pandèmia pel nou virus A/H1N1 (núm. 2, 2009).
- Tractament de l'oxiürosi durant la gestació (núm. 1, 2009).
- Anticoagulants orals en pacients amb arteriopatia perifèrica? (núm. 1, 2008).
- Manca d'eficàcia de la glucosamina en l'artrosi de maluc (núm. 1, 2008).
- Nous fàrmacs en la degeneració macular associada a l'edat (núm. 5, 2007).
- Glitazones en la diabetis de tipus 2: una relació benefici-risc desfavorable? (núm. 4, 2007).
- Àcid zoledrònic en la prevenció de fractures en l'osteoporosi (núm. 3, 2007).
- Es posa en dubte l'eficàcia dels bloquejadors  $\beta$ -adrenèrgics en la hipertensió arterial (núm. 4, 2006).
- Combinació antiagregants després d'un ictus? (núm. 4, 2006).
- Anàlegs de la insulina (núm. 3, 2006).
- Inhibidors de l'aromatasa en el càncer de mama inicial (núm. 2, 2006).
- Grip, grip aviària i antivírics (núm. 1, 2006).
- Antiagregants plaquetaris en prevenció primària cardiovascular (núm. 5, 2005).
- Eficàcia de les estatines (núm. 5, 2005).
- Àcids grassos omega 3: dieta o suplementos? (núm. 4, 2005).
- Antagonistes de l'angiotensina en la insuficiència cardíaca (núm. 5, 2003).
- Hipertensió arterial: diürètics de primera elecció (núm. 2, 2003).
- Prevenció cardiovascular i dislipèmia (núm. 2, 2003).
- Prevenció cardiovascular i dislipèmia (núm. 3, 2002).
- Tractament de la psicosi induïda per antiparkinsonians (núm. 5, 1999).
- El mite de la nifedipina sublingual en el tractament de la crisi hipertensiva (núm. 4, 1997).
- Úlcera gastroduodenal per AINE i la seva prevenció (núm. 3, 1997).
- Profilaxi del paludisme (núm. 2, 1988).

- V. Efectes adversos de medicaments.** Aquests són els que vam seleccionar per fer l'anàlisi general descriptiva.

## **Annex 2. Articles exclosos de l'anàlisi qualitativa**



Els articles que es llisten tot seguit es van considerar inicialment de toxicitat i es van incloure en l'anàlisi descriptiva general per caracteritzar els fàrmacs i grups de fàrmacs implicats i les reaccions adverses associades. No obstant, van ser exclosos per a l'anàlisi qualitativa del tipus de reacció adversa i la identificació de les proves perquè no descrivien una reacció adversa concreta associada a un fàrmac o grup de fàrmacs.

### 1. Revisions d'una reacció concreta per medicaments

- Artropaties produïdes per medicaments (núm. 1, 1988).
- Alopecia per medicaments (núm. 2, 1991).
- L'acatisia és un dels efectes indesitjables de diagnòstic més difícil (núm. 2, 1988).
- SIADH per fàrmacs (núm. 4, 1999).
- Allargament del QT per fàrmacs (núm. 2, 2001).
- Dislipèmies per fàrmacs (núm. 5, 2001).
- Hiperpotassèmia per bloquejadors del sistema renina-angiotensina (núm. 4, 2009).

### 2. Perfil general de toxicitat d'un fàrmac o grup de fàrmacs

- Efectes indesitjables del captopril i l'enalapril (núm. 2, 1989).
- Amiodarona: limitació de les seves indicacions (núm. 2, 1989).
- Noves i velles quinolones: quines són més segures? (núm. 3, 1989).
- Reaccions adverses dels antiinflamatoris tòpics (núm. 3, 1990).
- Reaccions adverses notificades de cimetidina, ranitidina i famotidina (núm. 3, 1990).
- Omeprazol: tres anys d'experiència (núm. 2, 1992) .
- Efectes indesitjables poc freqüents dels bloquejadors dels canals de calci (núm. 4, 1992).
- Efectes indesitjables greus del nou antiinflamatori ketorolac (núm. 1, 1993).
- Seguretat del nou antidepressiu fluoxetina (núm. 1, 1993).
- Dos nous hipnòtics: zopiclona i zolpidem (núm. 2, 1993).
- Els riscos dels tractaments farmacològics de l'obesitat (núm. 4, 1993).
- La supressió de la lactació amb bromocriptina (núm. 2, 1995).
- Efectes indesitjables dels analgèsics i antiinflamatoris de comercialització recent (núm. 3, 1995).
- Losartan: el primer d'un grup d'antihipertensius antagonistes del receptor de l'angiotensina (núm. 3, 1996).
- Bloquejadors dels canals del calci: novetats sobre la seva (in)efectivitat i (in)seguretat (núm. 3, 1998).
- Perfil de toxicitat del clopidogrel (núm. 4, 2000).

- Efectes adversos sistèmics dels corticoides inhalats (núm. 4, 2000).
- Toxicitat d'etanercept i infliximab (núm. 1, 2001).
- Efectes indesitjats dels nous tractaments de la diabetis (núm. 2, 2001).
- Perfil de toxicitat dels antipsicòtics atípics (núm. 1, 2002).
- Analgèsics i lactància (núm. 2, 2005).
- Toxicitat dels fàrmacs biològics en l'artritis reumatoide i la psoriasi (núm. 3, 2005).

### **3. Relació benefici-risc en una indicació, amb accent sobre la toxicitat**

Tot i que en aquest cas es podria considerar com a relació benefici-risc, els vam considerar inicialment de toxicitat perquè s'hi descrivia i destacava el seu perfil d'efectes adversos.

- Beneficis i riscos del tractament de la hipercolesterolèmia (núm. 3, 1992).
- Memantina en la malaltia d'Alzheimer (núm. 2, 2004).
- Ranelat d'estronci en l'osteoporosi (núm. 2, 2006).
- Duloxetina en la depressió i la neuropatia diabètica (núm. 5, 2006).

### **4. Altres**

- Seguretat dels DIU (núm. 1, 1989).
- Interacció eritromicina-digoxina (núm. 4, 1989).
- Suspensió de la comercialització d'algunes vacunes anticatarrals (núm. 2, 1996); manca de qualitat en la seva fabricació.
- Risc d'interaccions amb l'herba de Sant Joan (núm. 3, 2000).
- La condroitina no alleuja el dolor en l'artrosi (núm. 3, 2007).

### **Annex 3. Articles repetits**





Dels **145 articles sobre reaccions adverses concretes per un fàrmac o grup de fàrmacs**, tot seguit se'n detallen les que es van repetir, és a dir, que vàrem tractar en més d'un número:

### **1. Alteracions del gust per citiolona**

- Gener 1990: La seguretat de la citiolona (inclòs).
- Gener 1992: Nou anys de targeta groga (es va tornar a tractar, no es comptabilitza).

### **2. Bendazac i hepatotoxicitat.**

- Abril de 1991. Només hem inclòs el que es va tractar per primera vegada
- Gener 1992: Nou anys de targeta groga (no es comptabilitza).
- Gener 1993: Bendazac i proposta de retirada (no es comptabilitza).
- Gener 1995: Retirada del bendazac (no es comptabilitza).

### **3. Síndrome de Guillain-Barré i gangliòsids**

- Juliol 1990: primera vegada que es tracta (inclòs).
- Gener 1992: Nou anys de targeta groga (no es comptabilitza).
- Gener 1995: Suspensió de la comercialització de gangliòsids (no es comptabilitza).

### **4. Hepatotoxicitat i hipersensibilitat per glafenina**

- Abril 1991: primera vegada que es tracta (inclòs).
- Gener 1992: Nou anys de targeta groga (no es comptabilitza).

### **5. Hepatotoxicitat per droxicam**

- Gener 1992: Nou anys de targeta groga (inclòs).
- Juliol 1993: l'hepatotoxicitat del droxicam (no es comptabilitza).
- Gener 1995: Retirada del droxicam (no es comptabilitza).

### **6. Fluoroquinolones i ruptures tendinoses**

- Abril 1993: primera vegada (inclòs).
- Abril 1995 (no es comptabilitza).

### **7. Hipersensibilitat, hepatotoxicitat i reaccions neuropsiquiàtriques pels nous macròlids**

- Octubre 1989: Reaccions adverses a medicaments nous: miocamicina. Primera vegada (inclòs).
- Octubre 1993: Els nous macròlids són hepatotòxics? (no es comptabilitza).
- Gener 1998: reaccions adverses dels nous macròlids (no es comptabilitza).

## **8. Hipotensió i síncope per bloquejadors adrenèrgics $\alpha_1$ en la hipertròfia prostàtica benigna (alfuzosina, tamsulosina)**

- Abril 1994: Els bloquejadors adrenèrgics  $\alpha_1$  en la HBP (inclòs).
- Octubre 1999: Novetats de la targeta groga: síncope per tamsulosina (no es comptabilitza).

## **9. Malaltia tromboembòlica venosa i progestàgens de tercera generació**

- Octubre 1995: La seguretat relativa dels contraceptius amb progestàgens de tercera generació (inclòs).
- Maig 2007: Contraceptius orals i tromboembolisme venós (no es comptabilitza).

## **10. Agranulocitosi i reaccions cutànies greus per piritildiona**

- Març 1996: Soñodor®: un hipnosedant dispensat sovint sense recepta que pot causar agranulocitosi (inclòs)
- Maig 1997: No dispenseu més Soñodor®! (no es comptabilitza).

## **11. Augment de la mortalitat per selegilina**

- Maig 1996: Dubtes sobre la seguretat de la selegilina. Primera vegada (inclòs).
- Octubre 1998: Selegilina i augment de la mortalitat (no es comptabilitza).

## **12. Contraceptius orals i risc de càncer**

- Octubre 1990: Els contraceptius orals augmenten el càncer de pit? Primera vegada (inclòs).
- Setembre 1996: Contraceptius orals i risc de càncer (no es comptabilitza).

## **13. Toxicitat gastrointestinal per coxibs**

- Març 1997: Meloxicam: implicacions clíniques de la inhibició selectiva de la ciclooxigenasa. Primera vegada (inclòs).
- Març 2000: Toxicitat gastrointestinal dels inhibidors de la COX-2: celecoxib i rofecoxib (no es comptabilitza).

## **14. Clormezanona i reaccions cutànies greus**

- Maig 1997: Clormezanona: suspensió de la comercialització per reaccions cutànies greus (inclòs).
- Juliol 1998: Clormezanona: retirada a Alemanya (no es comptabilitza).

## **15. Arítmies ventriculars per terfenadina i altres antihistamínics no sedants**

- Octubre 1992: La terfenadina i l'astemizol poden produir arítmies cardíques greus (inclòs)

- Juliol 1997: Arítmies ventriculars per terfenadina i altres antihistamínics no sedants (no es comptabilitza).
- Juliol 1999: Retirada de l'astemizol arreu del món (no es comptabilitza).

#### **16. Anorexígens i valvulopaties cardíques**

- Octubre 1997: Retirada dels anorexígens fenfluramina i dexfenfluramina (inclòs).
- Octubre 1998: Es confirmen els riscos dels anorexígens fenfluramina i dexfenfluramina (no es comptabilitza).
- Maig 2000: Retirada anorexígens d'acció central (amfepramona) (no es comptabilitza).

#### **17. Cisaprida i risc d'alteracions cardíques**

- Juliol 1998: Cisaprida i risc d'alteracions cardíques (inclòs).
- Maig 2000: Notícies: retirada cisaprida als Estats Units (no es comptabilitza).

#### **18. Toxicitat cardiovascular per coxibs**

- Octubre 2000: Experiència inicial de toxicitat dels AINE inhibidors de la COX-2 (inclòs).
- Juliol 2002: Els suposats avantatges de celecoxib i rofecoxib: frau científic (no es comptabilitza).
- Gener 2005: La decepció dels coxibs (no es comptabilitza).
- Maig 2007: L'FDA rebutja l'etoricoxib (no es comptabilitza).

#### **19. Hemorràgia digestiva per AINE**

- Gener 1991: Els AINE i l'hemorràgia digestiva (inclòs).
- Maig 1994: AINE i hemorràgia digestiva (no es comptabilitza).

#### **20. Epoetines i mortalitat i tromboembolisme venós**

- Març 2007: Riscos de la correcció de l'anèmia amb epoetines (inclòs).
- Gener 2008: Riscos de l'eritropoetina en pacients amb càncer (no es comptabilitza).



## **Annex 4. Tipus de reaccions adverses i la seva identificació**



Parelles reacció adversa-fàrmac amb el tipus i subtipus de reacció adversa (A col·lateral, A secundari, A sobredosi relativa, A tolerància, B i F), en diferents colors segons el període d'estudi (en negre correspon al primer període, **en vermell el segon** i **en verd el tercer**).

Reacció adversa		Tipus	Identificació
<b>Patologia hepatobiliar (22)</b>			
Toxicitat hepàtica	Antidepressius	nefazodona	B NE (TG)
	Antiparkinsonians	tolcapona	B AC / NC-NE
	antidepressius ISRS	fluoxetina	B NE
	Analgèsics	glafenina	B NE (TG)
	AINE	bendazac	B NE (TG)
		droxicam	B NE (TG)-SC
		nimesulida	B NE (TG)
		piroxicam	B NE
	Uricosúric	cincofèn	B NE (TG)
	Analgèsics	paracetamol	B AC
	Antiandrògens	ciproterona	A © SC-NE
	Hipoglucemians orals	troglitazona	B NC-NE
	Antihistamínic H <sub>2</sub>	ebrotidina	B NE (TG)
	Antihistamínics H <sub>1</sub>		B NC
	Carbamats	tetrabamat	B NC
	Estimulants SNC	pemolina	B NC-NE
	Immunosupressors	leflunomida	B AC / NE
	Inhibidors $\alpha$ -glucosidasa	acarbossa	B NC
Penicil·lines	amoxicil·lina+clavulànic	B NC	
Quinolones	trovafloxacina	B NC / observac.	
Hipolipemians	ezetimiba	B NE	
Macròlids	miocamicina	B NE	
<b>Patologia cardiovascular (20)</b>			
Arítmies	Antipsicòtics	sertindol	A © AC / NC-NE
	Procinètics	cisaprida	A © NC-NE / est. animals
			NC / C/C / anim.
	Antihistamínics H <sub>1</sub>	terfenadina	A © NC / C/C / anim.
Quinolones	grefafloxacina	A © AC / NC	
Bloqueig AV – BAV	Anticolinesteràsics	donepezil	A © AC / NC
Bradycàrdia	Bloquejadors canals de calci	mibefradil	A © NC-NE
Fibril·lació auricular	Bisfosfonats		B AC / metanàlisi
Insuficiència cardíaca	AINE		A © AC / C/C
	Inhibidors tirosina cinasa	sunitinib	A © AC
Risc cardiovascular: IAM	THS	estrogen+progestagen	A © AC
	Glitazones	rosiglitazona	B metanàlisi
	Bloquejadors canals calci	nifedipina	A sec C/C
	AINE COX-2	rofecoxib	A © AC

## Annex 4. Tipus de reaccions adverses i la seva identificació

Valvulopatia cardíaca	Agonistes dopam. ergòtics	pergolida	A ☉	C/C
	Anorexígens	fenfluramina	A ☉	NC / C/C / AC
Hipertensió	AINE		A ☉	AC
Hipotensió, síncope	Bloquejadors adrenèrgics $\alpha$ 1	alfuzosina	A ☉	NE / AC
	Inhibidors 5-fosfodiesterasa	sildenafil	A ☉	NC-NE
Tromboembolisme venós	Epoetines	epoetina alfa	A sec	AC / metanàlisi
	Contraceptius orals amb progestàgens 3a generació	gestodèn	A ☉	C/C
<b>Patologia psiquiàtrica (16)</b>				
Confusió	Fluoroquinolones	grepafloxacina	B	NE
Dependència	Antidepressius	amineptina	A tol	NC-NE / observacionals
	Relaxants musculars	carisoprodol	A tol	NE (TG)
Depressió	Agonista receptors nicotínics	vareniclina	A ☉	NC-NE
	Antagonista receptor cannabinoide	rimonabant	A ☉	AC / metanàlisi / NC-SC
	Retinoides	isotretinoïna	A ☉	NE
	Benzodiazepines	triazolam	A ☉	NE
	Antivertiginosos	cinnarizina	A ☉	NE (TG)
Efectes neuropsiquiàtrics	Macròlids	miocamicina	B	NE
	Benzodiazepines	triazolam	A ☉	NC-NE
Insomni	Estatines	atorvastatina	A ☉	AC
Intent de suïcidi	Antiepilèptics		B	NE / metanàlisi
	Antidepressius ISRS (adults)		B	metanàlisi
		venlafaxina	B	AC
	Antidepressius ISRS (nens)	paroxetina	B	AC
Síndrome abstinència	Antidepressius ISRS		A/E	NC-NE
<b>Patologia del sistema nerviós (12)</b>				
Trastorns del gust (agèusia)	Mucolítics	citolona	B	NE (TG)
	Antifúngics sistèmics	terbinafina	B	NC-NE
Amnèsia	Hipnòtics	zolpidem	A ☉	NE
	Benzodiazepines	triazolam	A ☉	NE
Atacs de son	Agonistes dopaminèrgics	pramipexol	A ☉	NC-NE
Caigudes	Antidepressius tricíclics i ISRS		A ☉	C/C
Convulsions	Antidepressius	bupropió	A ☉	NE / AC
Hemorràgia cerebral	Simpaticomimètics	fenilpropanolamina	A ☉	NC / C/C
Síndrome de Guillain-Barré	Gangliòsids		B	NE (TG)
Trastorns extrapiramidals	Antiemètics	cleboprida	A ☉	NE (TG)
	Antipsicòtics atípics	olanzapina	A ☉	AC
	Antivertiginosos	cinnarizina	A ☉	NE (TG)



<b>Patologia de la sang (9)</b>				
Agranulocitosi	Antiagregants plaquetaris	ticlopidina	B	NC-NE
	Vasodilatadors cerebrals	cinopazida	B	NE (TG) / C/C
	Vasoprotectors	dobesilat càlcic	B	NE (TG) / C/C
		piritildiona	B	NE (TG) / C/C
Anèmia aplàstica	Bloquejadors canals calci	nifedipina	B	C/C
	Aminoglucosídics	cloramfenicol	B	C/C
Eosinofília		l-triptòfan	B	NC
Hemorràgies	Antidepressius ISRS	fluoxetina	A ☉	NC-NE / C/C
Potenciació efecte anticoagulant - ↑ INR	Antimicòtics imidazòlics, anticoagulants orals	miconazol tòpic	A SR	NC-NE / AC
<b>Patologia respiratòria (8)</b>				
Crisi d'asma - asma	IECA		A ☉	SC
	Anàlegs prostaglandina F2α	latanoprost	A ☉	NE
	Estimulants β llarga durada	salmeterol	A sec	NE / AC
Bronsquisme		gelea reial	B	NC
	IECA		A ☉	SC
Dispnea	Anàlegs prostaglandina F2α	latanoprost	A ☉	NE
Epistaxi	Inhibidors resorció òssia	calcitonina	A ☉	NE (TG)
Tos	IECA		A ☉	SC
<b>Patologia musculoesquelètica (7)</b>				
Artràlgies	Bloquejadors canals calci	nifedipina	B	NE
Dolor ossi	Bisfosfonats		B	NC
Fractura atípica fèmur	Bisfosfonats		A sec	estudis observacionals
Miopatia, miàlgies, rabdomiòlisi	Estatines	cerivastatina	A ☉	NE (TG)
		l-triptòfan	B	NC
	Hipolipemians	ezetimiba	A ☉	NE
Rupt. tendinoses (tendinopatia)	Fluoroquinolones	ciprofloxacina	B	SC
<b>Patologia de la pell i el teixit subcutani (6)</b>				
Alopècia	Dicumarínics	acenocumarol	A ☉	NC
Angioedema	IECA		A ☉	SC
	ARA-II	valsartan	B	NE
Fotosensibilitat	Tetraciclins	demeclociclina	B	NE
Reaccions cutànies greus (SJ i NET)	Relaxants musculars	clormezanona	B	C/C
		piritildiona	B	NE (TG) / C/C
<b>Patologia del sistema immunològic (5)</b>				
Reaccions d'hipersensibilitat	Analgèsics	glafenina	B	NE (TG)
	Proteïna enzimàtica	orgoteïna	B	NE
	β-lactàmics		B	NC / AC

	Inhibidors síntesi àcid úric	al-lopurinol	B	NE
	Macròlids	miocamicina	B	NE
<b>Patologia gastrointestinal (5)</b>				
Diarrea	Fàrmacs per a l'artrosi	diacereïna	A SR	AC
Hemorràgia digestiva	AINE		A ☉	C/C
	Antiagregants plaquetaris	AAS	A sec	C/C
	AINE COX2	meloxicam	A ☉	AC
Pancreatitis	IECA	captopril	B	NE
<b>Patologia general (5)</b>				
Efecte disminuït	Antiagregants plaquetaris	clopidogrel	F	est. observacionals
Mort	Analgèsics opiacis	fentanil	A ☉	NC-SC
	Antipsicòtics		A ☉	observac. / AC
	Inhibidors MAO-B	selegilina	NP	AC
	Epoetines	epoetina alfa	A ☉	AC / metanàlisi
<b>Lesions traumàtiques (3)</b>				
Fractura	Inhibidors bomba protons		A sec	observacionals
	Antidepressius ISRS		A ☉	observacionals
	Glitazones	rosiglitazona	B	AC
<b>Neoplàsies (3)</b>				
Carcinogènesi	Laxants	fenoltaleïna	B/D	estudis animals
Neoplàsia	Immunosupressors tòpics	tacròlim	A sec	NE
	Contraceptius orals		A ☉	C/C
<b>Metabolisme i nutrició (2)</b>				
Acidosi làctica	Antiretrovirals		A SR	NC
Hipoglucèmia	IECA		A ☉	NC-SC / C/C
<b>Infeccions i infestacions (2)</b>				
Febre	Bloquejadors canals calci	verapamil	B	NE
Infecció	Antagonistes receptor IL-1	anakinra	A sec	AC
<b>Patologia congènita (2)</b>				
Teratogènia	Derivats vitamina A	isotretinoïna	B/D	est. animals / NC
	Antidepressius ISRS	paroxetina	B/D	C/C
<b>Patologia ocular (2)</b>				
Alteració visió	Inhibidors bomba protons	omeprazol	B	SC
Miopia aguda, glaucoma	Antiepilèptics	topiramata	B	NC-NE
<b>Patologia de l'aparell reproductor (1)</b>				
Ginecomàstia	IECA	enalapril	B	NC-SC

<b>Patologia endocrina (1)</b>				
Insuficiència suprarrenal	Corticoides inhalats	fluticasona	A ©	NC-SC
<b>Patologia renal i urinària (1)</b>				
Poliúria	Antiàcids	metasilicat d'alumini i magnesi	B	NE (TG)

A ©: A col·lateral; A sec: A secundari; A SR: A sobredosi relativa (toxicitat directa); A tol: A tolerància  
 NC: notificació de casos; SC: sèries de casos; NE: notificació espontània; AC: assaig clínic; C/C: estudi de casos i controls.



**Annex 5. Retirades de medicaments a Espanya  
entre 1982 i 2013**



## Retirades de medicaments a partir de les notes de l'AEMPS (per ordre cronològic segons l'any de retirada)

Fàrmac (nom comercial), grup terapèutic	Data d'autorització	Data de retirada (anys al mercat)	Reacció adversa que va motivar la retirada (tipus de reacció adversa)	Proves que van donar suport a la decisió de retirada
<b>benoxaprofèn</b> (Opren <sup>®</sup> ), AINE	9/1981	8/1982 (1)	Hepatotoxicitat i reaccions cutànies greus (B)	NC identificats al Regne Unit
<b>zomepirac</b> (Zomax <sup>®</sup> ), AINE	11/1982	3/1983 (1)	Xoc anafilàctic, insuficiència renal (B)	Retirat pel propi laboratori
<b>indoprofèn</b> (Flosin <sup>®</sup> ), AINE	6/1979	7/1984 (5)	Carcinogènesi en animals, múltiples RA (B/D)	Estudis animals, NC
<b>suloctidil</b> (Loctidon Lepeit <sup>®</sup> , Sat <sup>®</sup> , Sulcalin <sup>®</sup> ), vasodilatador (VD)	1980 (11/79)	8/1985 (5)	Hepatotoxicitat, alguns casos mortals (B)	NC
<b>cianidanol</b> (Catergen <sup>®</sup> , Novidin <sup>®</sup> ), hepatoprotector	5/1977	9/1985 (8)	Anèmia hemolítica, alguns mortals (B)	NC
<b>isoxicam</b> (Pacyl <sup>®</sup> ), AINE	10/1985 <sup>a</sup>	10/1985 (0)	Reaccions cutànies greus (TEN) (B)	NC
<b>nomifensina</b> (Alival <sup>®</sup> ), antidepressiu	9/1978	1/1986 (8)	Anèmia hemolítica (B)	NC
<b>perhexilina</b> (Pexid <sup>®</sup> ), BCCa i VD	6/1974	3/1986 (12)	Neuropatia perifèrica, hepatotoxicitat (B)	NC
<b>somatropina</b> (Asellacrin <sup>®</sup> ), hormona	1974	1987 (13)	Malaltia de Creutzfeldt-Jacob (NO PROC)	NC
<b>suprofèn</b> (Bordol <sup>®</sup> ), AINE	4/1983	5/1987 (4)	Toxicitat renal, dolor lumbar (B)	NC
<b>cinepazida</b> (Arteripax <sup>®</sup> , Vasolande <sup>®</sup> ), VD cerebral, derivat piperazínic	2/1980	10/1987 (7)	Agraulocitosi (B)	NE (TG), C/C
<b>pirprofèn</b> (Rengasil <sup>®</sup> ), AINE	7/1987 <sup>a</sup>	3/1990 (3)	Toxicitat hepàtica (B)	NC
<b>tarocilina</b> (Uromictrol <sup>®</sup> ), anticolinèrgic en incontinència urinària	2/1991 <sup>a</sup>	9/1991 (0)	Arítmies ( <i>torsades de pointes</i> ) (A)	NC
<b>cincofèn</b> (Uriartril <sup>®</sup> ), AINE i antigotós	anys vint	1990 (>30)	Toxicitat hepàtica (B)	NE (TG) <sup>a</sup>
<b>glafanina</b> (Glifanan <sup>®</sup> , Osodent <sup>®</sup> i altres), analgèsic	anys seixanta	1992 (30)	Hipersensibilitat (B), hepatotoxicitat	NE (TG) <sup>a</sup>

<b>nebacumab</b> (Centoxin <sup>®</sup> ), anticòs monoclonal en tractament xoc sèptic	9/1992	1/1993 (1)	Augment mortalitat (NO PROC)	AC
<b>bendazac</b> (Bendalina <sup>®</sup> ), AINE en profilaxi cataracta	1/1984	1/1994 (10)	Toxicitat hepàtica (B)	NE (TG) <sup>a</sup>
<b>gangliòsids</b> (Nevrotal <sup>®</sup> ), neurotròfic	6/1976	4/1993 (17)	Síndrome Guillain-Barré (B)	NE (TG) <sup>a</sup>
<b>droxicam</b> (Drogelon <sup>®</sup> , Ferpan <sup>®</sup> , Ombolan <sup>®</sup> , Pareston <sup>®</sup> ), AINE	1990	2/1995 (5)	Toxicitat hepàtica (B)	NE (TG) <sup>a</sup> -SC
<b>naftidrofuril</b> (Praxilene <sup>®</sup> ), VD perifèric	1979	1995 (16)	Cardiotoxicitat i neurotoxicitat (A)	NC <sup>b</sup>
<b>zipeprol</b> (Respilene <sup>®</sup> ), antitussigen	enys setanta	1995 (20)	Abús/dependència (A)	NC <sup>b</sup>
<b>clormezanona</b> (Lumbaxol Para <sup>®</sup> ), relaxant muscular, ansiolític/hipnòtic	1989	1997 (8)	Hepatotoxicitat/SJS-TEN (B)	C/C, NC
<b>fenfluramina</b> (Ponderal <sup>®</sup> ) i <b>dexfenfluramina</b> (Dipondal <sup>®</sup> ), anorex.	1990	1997 (7)	Valvulopatia cardíaca/HPP (A)	NC, C/C, AC (notificacions FDA) <sup>a</sup>
<b>minaprina</b> (Cantor <sup>®</sup> ), antidepressiu	1979	1997 (18)	Convulsions (intoxicació) (A)	NC <sup>b</sup>
<b>piritildiona</b> (Soñodor <sup>®</sup> ), hipnosedant	1985	1997 (12)	Agranulocitosi (B)	NE (TG) <sup>a</sup> , C/C
<b>ebrotidina</b> (Ebrocit <sup>®</sup> ), antihistamínic H <sub>2</sub> en l'úlcer gastroduodenal	1997	1998 (1)	Hepatotoxicitat (B)	NE (TG) <sup>a</sup>
<b>sertindol</b> (Serdolact <sup>®</sup> ), antipsicòtic	1997	1998 (1 a)	Arítmies ( <i>torsades de pointes</i> ) (A)	AC, NC-NE
<b>tolcapona</b> (Tasmar <sup>®</sup> ), en Parkinson	1998	1998 (<1)	Hepatotoxicitat (B)	NC (TG), AC
<b>amineptina</b> (Survector <sup>®</sup> ), antidepressiu	1982	1999 (17)	Dependència/abús (A)	NE (TG) <sup>a</sup> , estudis observacionals
<b>grefloxacina</b> (Grepax <sup>®</sup> , Vaxar <sup>®</sup> ), fluoroquinolona	1998	1999 (1)	Allargament interval QT i arítmies (A)	AC, NC (TG) <sup>a</sup>



<b>mibefradil</b> (Quota <sup>®</sup> ), BCC en angina	1998	1999 (1)	Interaccions (bradicàrdia i rabdomiòlisi) (A)	NC-NE
<b>trevafloxacin</b> (Trovan <sup>®</sup> , Turvel <sup>®</sup> ), fluoroquinolona	1998	6/1999 (1)	Hepatotoxicitat (B)	NC <sup>a</sup> , estudis observacionals
<b>amfepramona</b> (Delgamer <sup>®</sup> ), <b>clobenzorex</b> (Fineda <sup>®</sup> ) i <b>fenproporex</b> (Antioebes retard <sup>®</sup> , Tegisec <sup>®</sup> ), anorex.	anys 70-80	4/2000 (20)	Psicosi, depressió, convulsions (estimulants centrals), valvulopatia (A)	NC (TG) <sup>a</sup> + AC + estudis observacionals
<b>cerivastatina</b> (Lipobay <sup>®</sup> , Liposterol <sup>®</sup> , Vaslip <sup>®</sup> i Zenas Micro <sup>®</sup> ), hipolipem.	1998	8/2001 (3)	Rabdomiòlisi (A)	NE (TG) <sup>a</sup>
<b>nimesulida</b> (Antifloxil <sup>®</sup> , Guaxan <sup>®</sup> ), AINE inhibidor de la COX-2	11/1996	5/2002 (6)	Hepatotoxicitat (B)	NE (TG) <sup>a</sup>
<b>tetrabamat</b> (Sevirium <sup>®</sup> ), deshabituant de l'alcohol	1981	2002 (21)	Hepatotoxicitat i reaccions cutànies (B)	NC <sup>a</sup>
<b>nefazodona</b> (Dutonin <sup>®</sup> , Rulivan <sup>®</sup> ), antidepressiu	1997	2003 (6)	Hepatotoxicitat (B)	NE (TG) <sup>a</sup> (1999 es modifica fitxa tècnica)
<b>Exolise</b> <sup>®</sup> (extret etanòlic de te verd, <i>Camelia sinensis</i> ), antiobesitat	1999	4/2003 (4)	Hepatotoxicitat (B)	NE (TG) <sup>a</sup>
<b>astemizol</b> (Hismanal <sup>®</sup> i altres), antihistamínic H <sub>1</sub>	1986	4/2003 (17) Hismanal 1999	Allargament QT i aritmies ventriculars (A)	NC-SC <sup>a</sup> , C/C, estudis animals
<b>terfenadina</b> (Alergist <sup>®</sup> , Rapidal <sup>®</sup> , Triludan <sup>®</sup> i altres), antihistamínic H <sub>1</sub>	1986	4/2003 (17)	Allargament QT i aritmies ventriculars (A)	NC-SC <sup>a</sup> , C/C, estudis animals
<b>benziodarona</b> (Dilafurane <sup>®</sup> ) i <b>benzbromarona-al-topuríno</b> (Acifugan <sup>®</sup> , Facilit <sup>®</sup> ), uricosúrics	6/1971	2/2004 (33)	Hepatotoxicitat (B)	NC-SC (TG)
<b>rofecoxib</b> (Vioxx <sup>®</sup> ), AINE COX-2	6/1999	9/2004 (5)	Risc cardiovascular (IAM i ictus) (A)	AC (anàlisi intermèdia APPROVe)

<b>cisaprida</b> (Prepulsid <sup>®</sup> , Arcasin <sup>®</sup> ), procinètic	1990	11/2004 (14)	Arítmies ventriculars greus (A)	est animals, NE
<b>tioridazina</b> (Meleril <sup>®</sup> ), antipsicòtic	1958 (anys 60)	1/2005 (4/)	Cardiotoxicitat (arítmies card. i mort) (A)	AC, NC/SC, estudis animals, MA
<b>veraliprida</b> (Agoal <sup>®</sup> ), neuroleptic i antidopaminèrgic simpt. vasomotores	1983	5/2005 (22)	Trastorns neuropsiquiàtrics (extrapiramidals i psiquiàtrics) i síndrome de retirada (A)	NC/SC (TG <sup>a</sup> )
<b>aprotinina</b> (Trasylol <sup>®</sup> ), antifibrinolític prevenció hemorràgia cirurg. vascular	3/1995	11/2007 (12)	Augment de la mortalitat (A)	AC (BART), estudis observacionals
<b>carisoprodol</b> (Mio Relax <sup>®</sup> ), relaxant muscular	10/1960	6/2008 (>30)	Tolerància, dependència i abús (intoxicació, - trastorn psicomotor, addicció, mal ús) (A)	NE-TG <sup>a</sup>
<b>rimonabant</b> (Acomplia <sup>®</sup> ), antagonista receptor cannabinoide en obesitat	3/2008	10/2008 (<1)	Trastorns psiquiàtrics i risc de suïcidi (A)	AC (MA), NC-SC
<b>efalizumab</b> (Raptiva <sup>®</sup> ), en psoriasis	10/2004	6/2009 (5)	Leucoencefalopatia (LMP) (A)	AC, NC-SC
<b>dextropropoxifè</b> (Deprancol <sup>®</sup> ), analgèsic opiàtic	6/1969	6/2009 (>30)	Risc sobredosi mortal (allargament QT i mort) (A)	AC, NC-SC, estudis observacionals
<b>sibutramina</b> (Reductil <sup>®</sup> ), inhibidor recaptació serotonina-NA en obesitat	4/2001	2/2010 (9)	Risc cardiovascular (IAM i AVC) (A)	AC (SCOUT), NC-SC
<b>rosiglitazona</b> (Avandia <sup>®</sup> , Avandamet <sup>®</sup> , Avaglim <sup>®</sup> ), agonista PPAR en diabetis 2	9/2000	23/9/2010 (10)	Risc cardiovascular (E)	AC (MA), NC-SC, estudis observacionals
<b>sitaxentan</b> (Thelin <sup>®</sup> ), hipertensió pulmonar	4/2007	1/2011 (4)	Hepatotoxicitat (B)	AC, NC-SC, estudis en animals
<b>bufomedil</b> (Lofton <sup>®</sup> ), VD perifèric i antagonista receptor $\alpha_1$ i $\alpha_2$	1980	5/2011 (>30)	Cardiotoxicitat i neurotoxicitat (sobredosi) (A)	NC-SC, estudis observacionals, estudis animals
<b>Tredaptive</b> (àcid nicotínic + laropiprant), hipolipemiant	7/2008	1/2013 (5)	Puc eficaç i RA greus (hemorràgia, debilitat muscular, infeccions, diabetis) (A)	AC (HPS2-THRIVE)

<b>calcitonina intranasal</b> , hormona	1992	4/2013 (>21)	Risc de tumors en tractaments prolongats (A)	AC
<b>tetrazepam</b> (Myolastan®) relaxant muscular	10/1978	6/2013 (>30)	Reaccions cutànies greus (B)	NC
<b>ketocanazol sistèmic</b> (Fungarest® i EFG), antifúngic	1982	7/2013 (>30)	Hepatotoxicitat (B)	NC

NC, notificacions de casos; SC, sèries de casos; NF, notificació espontània; TG, targeta groga; C/C, estudi de casos i controls; AC, assaig clínic; MA, metanàlisi d'assaigs clínics

APPROVE, *Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx*; BART, *Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*; SCOUT, *Sibutramine Cardiovascular Outcomes*; HPS2-THRIVE, *Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*.

<sup>a</sup> Medicaments aprovats, però no comercialitzats (suspès el registre abans de la seva comercialització).

<sup>b</sup> Medicaments retirats per motius d'inseguretat, en els quals el SEFV-H hi va participar bé generant el senyal o bé amplificant-lo (Madurga M, Lázaro F, Martín-Serrano G, Quiroga MC. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: su historia en cifras. A: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo J. Los primeros 25 años del Sistema español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Universidad de Oviedo, 2010.)

