



Buscar en

Ciencias de la Salud Ciencias Sociales Ciencia y Tecnología Arte y Humanidades Autores, Revisores, Editores Formación Acerca de

Inicio » Atención Primaria » Toxicidad extrapiramidal a metoclopramida y a cleboprida: estudio de las notificaciones voluntarias de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia

Atención Primaria

Vol. 21. Núm. 5. 31 Marzo 1998
Documento Anterior - Documento Siguiente

Toxicidad extrapiramidal a metoclopramida y a cleboprida: estudio de las notificaciones voluntarias de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia

Extrapiramidal toxicity to Metoclopramide and Clebopride: study of the voluntary notifications to the Spanish Drug Surveillance system of adverse reactions

R Cuenca Boy ^a, MA Maciá Martínez ^a

^a Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Virgen de la Salud de Toledo y Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha. Toledo.

Palabras Clave

Metoclopramida. Cleboprida. Toxicidad extrapiramidal. Farmacovigilancia. Notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos.

Keywords

Metoclopramide. Clebopride. Extrapiramidal toxicity. Drug watch. Voluntary notification of adverse reactions to medicines.

Resumen

Objetivo. Dilucidar si hay base para la hipótesis de que la cleboprida produce más reacciones extrapiramidales que la metoclopramida.

Diseño. Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo de 2 series de casos.

Emplazamiento. Ámbito asistencial español.

Pacientes. Los notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia por ser objeto de sospecha de haber presentado una reacción adversa a metoclopramida (n=98) o a cleboprida (n=123) entre el 1-1/1990 y el 6-X-1997.

Intervenciones. Ninguna.

Mediciones y resultados principales. El 84,3% de las sospechas para la cleboprida y el 51,6% para la metoclopramida tienen origen extrahospitalario (p<0,001). Un 48,0% de las sospechas para la metoclopramida y el 72,4% para la cleboprida reportan toxicidad extrapiramidal (p=0,021).

Conclusiones. Hay base para sustentar la hipótesis de que la cleboprida produce más reacciones extrapiramidales que la metoclopramida. Estaría justificado realizar un estudio basado en la hipótesis citada.

Abstract

Objective. To clarify if there is any basis for the hypothesis that Clebopride leads to more extrapyramidal reactions than Metoclopramide.

Design. Observational, longitudinal, retrospective and comparative study of two series of cases.

Setting. The entire Spanish healthcare system.

Patients. Those notified to the Spanish Drug watch system as possibly having suffered an adverse reaction to Metoclopramide (n=98) or Clebopride (n=123) between 1/1/1990 and 10/6/1997.

Opciones

Resumen
Bibliografía

Herramientas

Imprimir
Enviar a un amigo
Exportar referencia del artículo
Descargar imágenes
Compartir

Añadir a favoritos
Recibir los sumarios por e-mail

Más...

+ PUBMED
+ Google Scholar
+ Scopus

Suscribirse a la revista

+ info

FMC-TICAP

Nuevas tecnologías en Atención Primaria

Diez consejos para presentar información en Internet (30-diciembre-2014)

Diez consejos para compartir información de salud en Internet (15-diciembre-2014)

Ver más

Contenido ofrecido por:

En esta revista

Número actual
Avance Online
Números anteriores
Suplementos
Índice por secciones
Los más leídos
Derechos de autor

FI 2013

0,894

© Thomson Reuters, Journal Citation Reports, 2013

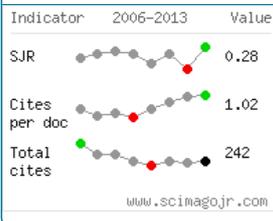
Sobre la revista

Envío de manuscritos
Comité Editorial
Normas de Publicación
Información de la Revista
Contactar

Indexada en:

Index Medicus/Medline, Excerpta Medica/EMBASE, IBECs, IME, SCOPUS, Medes, Science Citation Index Expanded.

Índice SCImago



Interventions. None.

Measurements and main results. 84.3% of suspected adverse reactions to Clebopride and 51.6% of those to Metoclopramide had a non-hospital procedure ($P < 0.001$). In 48.0% of suspected adverse reactions to Metoclopramide and 72.4% of those to Clebopride, there was extrapyramidal toxicity ($P = 0.021$).

Conclusions. There is a basis for the hypothesis that Clebopride causes more extrapyramidal reactions than Metoclopramide. It was reasonable to realize a study based on this hypothesis.

Artículo

Introducción

Con las notificaciones recibidas mediante el sistema de notificación voluntaria de reacciones adversas (NVRAM) durante los años 1983-1985, y con un estudio realizado en el servicio de urgencias de un hospital, el Centro Regional de Farmacovigilancia de Cataluña calculó un incremento de riesgo de distonía aguda de 3,4-4,7 (dependiendo del método de cálculo utilizado) para la cleboprida (CB) respecto a la metoclopramida (MTC)^{1,2}. En ese trabajo se halló que los individuos jóvenes tienen más riesgo de presentar reacciones distónicas-discinéticas con ambas ortoprámidas. Este hecho, y el de que el parkinsonismo y la discinesia tardía son más frecuentes en los ancianos, ya era conocido y se ha comprobado repetidamente^{1,3-5}. El problema fue estudiado por la Comisión Nacional de Farmacovigilancia⁶, pero no llegó a aclararse. Se apuntó la posibilidad de que se estuviesen utilizando dosis excesivas de CB y se adoptaron algunas medidas para impedirlo. También se pensó que, a dosis equipotentes, la CB podía ser más tóxica que la MTC.

A continuación se compara el perfil de toxicidad notificada de ambos fármacos al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEF), con la finalidad concreta de dilucidar si en los últimos años sigue habiendo base para sustentar la hipótesis de que la CB produce más reacciones extrapiramidales que la MTC.

Material y método

Se estudian las 98 notificaciones de sospecha de reacción adversa a MTC y las 123 notificaciones a CB incluidas en la base de datos del SEF (FEDRA)⁷ hasta el día 6 de octubre de 1997 que cumplen las siguientes condiciones: haber sido notificadas mediante tarjetas amarillas (impreso de notificación del sistema de NVRAM), la administración del fármaco precede al inicio de la reacción y la secuencia temporal es compatible con una relación de causalidad, la vía de administración es oral o rectal, no constan causas más probables que alguno de los fármacos estudiados y la reacción comenzó durante los años 1990-1997. La última condición pretende evitar el sesgo de notificación que pudiera haber producido la difusión en la segunda mitad de los años ochenta de la alarma sobre una posible mayor toxicidad extrapiramidal (TE) de la CB. Además permite comprobar si con los datos más recientes se obtiene la misma impresión que con las notificaciones pertenecientes a los primeros años de la NVRAM. Tanto los ítems empleados para la selección de las sospechas a incluir en el estudio como el valor del resto de las variables usadas son los que cada centro regional de farmacovigilancia asignó a sus notificaciones. Los criterios de evaluación de reacciones adversas que siguen los centros del SEF son homogéneos⁸⁻¹⁰. Las notificaciones se han dividido en 4 subgrupos mutuamente excluyentes: aquellas en que se refiere TE con o sin toxicidad de otro tipo (TO) a CB (subgrupo a, n=78); las que comunican TE con o sin TO por MTC (subgrupo b, n=47); las que refieren TO sin TE a CB (subgrupo c, n=45), y las de sospecha de TO sin TE a MTC (subgrupo d, n=51).

Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa SAS y se ha hecho lo siguiente:

1. Una descripción general de los pacientes y de las notificaciones de reacción adversa, utilizando medias y desviaciones estándar o porcentajes, según proceda, y una comparación de dichas características generales entre el grupo MTC y el CB, y de la gravedad de las reacciones extrapiramidales con la de las reacciones de otros tipos, con la prueba t de Student o la ji-cuadrado, dependiendo del tipo de variable.
2. Se ha hallado la *odds ratio* (OR) de asociación entre la edad y el sexo y las reacciones extrapiramidales, con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), mediante análisis de tablas de contingencia.
3. Se ha calculado la OR de asociación entre el fármaco y las reacciones extrapiramidales y su IC 95%, tanto «bruto» mediante análisis de tablas de contingencia como ajustado por la edad y el sexo mediante regresión logística no condicional, incluyendo en los modelos las interacciones de primer y segundo orden cuando son significativas. Este es el análisis principal planeado antes de la realización del estudio. Dado que esta no es la forma habitual de estudiar los perfiles de toxicidad notificada, se hacen a continuación algunas consideraciones que justifican el método. En este análisis se ha procedido como en un estudio de casos y controles en que el subgrupo a fuesen los casos expuestos, el b los no expuestos, el c los controles expuestos y el d los controles no expuestos. Por tanto, en ausencia de sesgo de notificación, la OR calculada no está sesgada respecto al riesgo relativo (RR) si la probabilidad de ser elegido como control no depende de la exposición. Para ello es necesario que la razón entre incidencias de TO por ambos fármacos sea igual a 1. Tampoco la OR está sesgada respecto al RR si hay un sesgo de notificación selectivo a un tipo de toxicidad, igual para CB y MTC, ya que la situación sería similar a la que se produce en un estudio de casos y controles cuando la razón entre ambos no es 1. Por otra parte, si la fracción de reacciones notificadas en los expuestos al CB (f_1) es distinta de la fracción notificada en los expuestos a la MTC (f_0), es decir, hay un sesgo de notificación a favor de un fármaco, la OR calculada continúa siendo válida. Ahora se darían las siguientes igualdades: $a = \text{casos totales de TE por CB en la población} * f_1 = \text{número de expuestos a CB} * f_1 * \text{incidencia de TE en los expuestos}$; $b = \text{casos totales de TE por MTC en la población} * f_0 = \text{número de expuestos a MTC en la población} * f_0 * \text{incidencia de TE en los tratados con MTC}$; $c = \text{casos totales de TO por CB en la población} * f_1 = \text{número de tratados con CB} * f_1 * \text{incidencia de TO en los tratados con CB}$, y $d = \text{casos totales de TO por MTC en la población} * f_0 = \text{número de expuestos a MTC en la población} * f_0 * \text{incidencia de TO en los tratados con MTC}$. Por tanto, se da la igualdad: $OR = (\text{número de expuestos a CB} * f_1 * \text{incidencia de TE en los expuestos} * \text{número de expuestos a MTC en la población} * f_0 * \text{incidencia de TO en los tratados con MTC}) / (\text{número de expuestos a MTC en la población} * f_0 * \text{incidencia de TE en los tratados con MTC} * \text{número de tratados con CB} * f_1 * \text{incidencia de TO en los tratados con CB})$, lo que simplificando se reduce a: $OR = (\text{incidencia de TE en los expuestos a CB} * \text{incidencia de TO en los que toman MTC}) / (\text{incidencia de TE en los expuestos a MTC} * \text{incidencia de TO en los expuestos a CB})$, es decir, la OR no está sesgada respecto al RR si la razón entre incidencias de TO de ambos fármacos es igual a 1. Sin embargo, si hay un sesgo de notificación a un tipo de reacción de un fármaco en concreto, la OR calculada puede alejarse en cualquier sentido del RR, con independencia de otras consideraciones.

4. Se ha repetido el análisis principal con la OR ajustada, empleando sólo las 127 notificaciones en que el medicamento sospechoso tenía un único principio activo. Así se pretende evitar una de las causas por las que la OR podría estar sesgada respecto al RR, pues los fármacos con que se asocian MTC y CB son distintos y eso puede hacer que la incidencia de TO se diferencie entre ambas ortopramidas. El mismo análisis se ha hecho también excluyendo las notificaciones en que figura algún tipo de TO en la que hay diferencias entre ambos fármacos en la frecuencia relativa con que aparece en el conjunto de sus notificaciones (es decir, en su perfil de toxicidad notificada); de esta forma se espera eliminar otra fuente de diferencias entre fármacos en la incidencia de TO (en este caso posiblemente debida a una diferencia real entre MTC y CB). Si las OR calculadas de las 3 formas descritas (con la base de datos completa, excluyendo las asociaciones y excluyendo las notificaciones en que hay reacciones aparentemente más frecuentes con uno que con otro fármaco) son similares, la confianza que se puede tener en que la OR no ha sido sesgada respecto al RR por una diferencia entre MTC y CB en la incidencia de TO aumenta.

5. Se han computado las incidencias notificadas de TE y TO utilizando como denominador de exposición el número de envases vendidos extrahospitalariamente a cargo del Sistema Nacional de Salud, según la información que figura en la base de datos ESPEs de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios¹¹, y el número de dosis diarias definidas (DDD) que suponen. Para la CB se toma como valor de la DDD 1,5 mg/día y para la MTC 22,5 mg/día¹. Se ha estudiado la significación estadística de la OR de asociación entre fármaco y cada tipo de toxicidad, suponiendo que el número de unidades vendidas menos el de notificaciones que refieren el tipo concreto de toxicidad que se evalúa equivale al número de pacientes que no la han sufrido. También se ha calculado la razón entre las tasas de incidencia de toxicidad de los 2 fármacos y su IC 95%, usando como denominador de exposición las DDD^{12,13}, actuando como si el denominador de exposición consistiese en datos de persona*tiempo¹⁴. Estos análisis se han repetido usando sólo las 127 notificaciones a medicamentos que contienen un solo principio activo para evitar la distorsión introducida por las toxicidades de los distintos fármacos con que se asocian MTC y CB en sus preparados comerciales. La comparación de incidencias notificadas, forma habitual de análisis en este tipo de estudios, se considera de valor muy secundario en este caso concreto por la posibilidad de sesgos que afectan más a la razón entre incidencias que a la OR calculada por el método expuesto en el punto 3 previo, ya que si hay un sesgo de notificación a un fármaco, igual para TE y TO, la comparación entre incidencias no tiene sentido (el OR calculado según lo expuesto en el punto 3, sin embargo, no estaría sesgado); tampoco estima bien el RR la comparación de incidencias notificadas si hay un sesgo de notificación sólo a la TE de uno de los fármacos (la OR tampoco tendría sentido); sin embargo, si el sesgo afecta únicamente a la TE de ambos fármacos por igual (es decir, la fracción de notificación de TE es distinta de la de TO, pero ambas son iguales entre fármacos), la comparación entre incidencias estima bien el RR (la OR tampoco estaría sesgada). Otras limitaciones de la comparación de incidencias notificadas son la dudosa posibilidad de calcular con fiabilidad la exposición y la probabilidad de datos incompletos de forma diferencial, ya que en el caso de fármacos cuyas presentaciones suelen tener cantidad suficiente para más días de los que suele durar el tratamiento, o abundan las asociaciones a dosis fijas con otros principios activos, o se utilizan en indicaciones y en grupos de edades diversas, como sucede con la MTC y el CB, las unidades vendidas y las DDD no tienen por qué ser un buen indicador de la exposición de la población¹⁵. Un ejemplo de este problema sería la sobreestimación de la población expuesta que se obtiene al equiparar número de envases vendidos con el de pacientes tratados, pues no se tienen en cuenta las prescripciones repetidas en el mismo paciente⁴; por otra parte, la DDD es la dosis promedio usada en la indicación principal del medicamento¹², pero la dosis promedio depende de la edad y sexo de los pacientes tratados, datos no conocidos. Además los datos de ventas a cargo del Sistema Nacional de Salud pueden infraestimar en proporción distinta para cada fármaco la verdadera exposición, ya que en 1994 dejaron de financiarse muchas especialidades de MTC en asociación con otros fármacos y cuyo consumo en años anteriores no era despreciable, cosa que no sucedió con la CB. Cabe pensar además que ambos fármacos son medicamentos baratos, de los que se utilizan sin receta (sean o no especialidades publicitarias) para síntomas menores, y de estas exposiciones no queda constancia en las bases de datos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios². Sin embargo, se decidió usar la incidencia notificada con la finalidad de ver si apoyaba o no lo encontrado mediante el análisis descrito en el punto 3 previo.

Resultados

No hay diferencias significativas entre las 98 notificaciones a MTC y las 123 a CB en cuanto a edad de los pacientes afectados, sexo, gravedad global de las reacciones e imputabilidad, mientras que el origen extrahospitalario, la notificación por médicos de atención primaria y los medicamentos con más de un principio activo son más frecuentes en las sospechas a CB (tabla 1).

TABLA 1. Características generales de los pacientes y de las notificaciones

	Metoclopramida (n=98)	Cleboprida (n=123)	p
Edad (años) (media±DE)	37,8±23,9	36,7±20,1	0,709
Porcentaje <20 años de edad	31,6%	22,5%	0,135
Porcentaje de sexo femenino	60,6%	51,7%	0,216
Gravedad			
Leves	39,8%	44,7%	
Moderadas	58,2%	52,0%	
Graves	2,0%	3,3%	0,613
Imputabilidad probable o definida	75,5%	85,4%	0,084
Origen extrahospitalario	51,6%	84,3%	<0,001
Origen en atención primaria	37,9%	76,9%	<0,001
Notificaciones a medicamentos con un solo fármaco	83,7%	36,6%	<0,001

El perfil de toxicidad de ambos fármacos es cualitativamente semejante (tabla 2). Sin embargo, en las notificaciones a CB parece más frecuente la toxicidad neurológica, especialmente la extrapiramidal, y lo es menos la cutánea. También en la tabla 2 figuran las manifestaciones extrapiramidales notificadas a cada uno de los fármacos. La toxicidad neurológica no extrapiramidal es la siguiente (entre paréntesis figura el número de veces que aparece cada «término preferente» de la OMS [16] con MTC y con CB): agitación (2, 0); ataxia (1, 0); confusión (1, 0); convulsiones (2, 0); coordinación anormal (0, 1); delirio (0, 1); estupor (1, 0); fasciculaciones (3, 3); trastorno del habla (3, 5); hemiplejía (0, 1); hipostesia (0, 1); hipotonía (1, 0); mareo (1, 3); monoplejía (0, 1); nistagmo (1, 2); parálisis (0, 1); parálisis lingual (0, 2); parálisis de nervio oculomotor (1, 0); parestesia (1, 0); tetania (1, 0), y vértigo (3, 1).

Considerando todas las sospechas conjuntamente y con independencia del fármaco, se consideran de gravedad moderada un 74,4% de las notificaciones con TE y el 29,2% de las sospechas con TO (p<0,001).

También globalmente, el 37,7% de los que presentan TE tienen menos de 20 años, mientras que entre los que tienen TO sólo un 11,8% son menores de esa edad (p<0,001; OR, 4,5; IC 95%, 2,2-9,4). No se

encuentra asociación entre sexo y manifestaciones extrapiramidales (OR femenino frente a masculino, 0,9; IC 95%, 0,5-1,5), ya que el 57,9% de los que presentan TO y un 54,1% de los que tienen TE son

TABLA 2. Perfiles de toxicidad notificada: número y porcentaje sobre el total de pacientes

Tipo de reacción ^a	Metoclopramida ^b (n=98)	Cleboprida ^c (n=123)	p
Psiquiátricas	14 (14,3%)	23 (18,7%)	0,380
Piel y anejos	16 (16,3%)	6 (4,9%)	0,005
Digestivas	7 (7,1%)	8 (6,5%)	1,000
Generales	5 (5,1%)	8 (6,5%)	0,778
Otras	21 (25,5%)	29 (23,6%)	0,755
Sistema nervioso central	59 (60,2%)	89 (72,4%)	0,056
De las cuales son extrapiramidales	47 (48,0%)	78 (63,4%)	(0,021)
Manifestaciones extrapiramidales^d			
Distonía, hipertonia, espasmo generalizado, ptosis, tortícolis	27 (27,6%)	38 (30,9%)	
Trastorno extrapiramidal	21 (21,4%)	34 (27,6%)	
Disinesia, hiperinesia, hipodinesia	2 (2,0%)	13 (10,6%)	
Crisis oculogíra	1 (1,0%)	2 (1,6%)	
Tembor	6 (6,1%)	7 (5,7%)	

^aLa suma de los porcentajes de los tipos de reacción es superior a 100, ya que un mismo paciente puede presentar más de una clase de toxicidad, pero si hay más de un síntoma o signo del mismo tipo de reacción en una tarjeta el paciente figura una sola vez.

^bn y (%).

^cLa suma de porcentajes es superior al porcentaje de reacciones extrapiramidales, ya que un mismo paciente puede presentar más de una manifestación de este tipo.

TABLA 3. Odds ratio de asociación entre fármaco y reacciones extrapiramidales, ajustados por edad y sexo

	Todas las notificaciones (n=221)	Notificaciones a medicamentos con un solo principio activo (n=127)	Excluidas las notificaciones con toxicidad cutánea (n=199)
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Cleboprida frente a metoclopramida	2,4 (1,3-4,3)	2,0 (0,9-4,6)	1,0 (1,9-3,6)
<20 años frente a >19 años de edad	5,1 (2,5-11,3)	9,7 (3,6-31,4)	3,7 (1,8-8,3)
Sexo femenino frente a masculino	1,0 (0,6-1,9)	1,3 (0,6-2,0)	1,0 (0,6-1,9)

OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95% de la odds ratio

mujeres

(p=0,576).

La OR «bruta» de asociación entre CB y TE es 1,9 (IC 95%, 1,1-3,2). En la tabla 3 figuran las OR de asociación entre el fármaco y la TE, controlando por edad y sexo mediante regresión logística, en la base de datos completa, en las 127 notificaciones a medicamentos con sólo un principio activo y en las 199 notificaciones sin toxicidad cutánea, ya que en el perfil de toxicidad (tabla 2) hay diferencias entre CB y MTC respecto a este tipo de reacciones. Las interacciones entre las 3 variables se han eliminado por no ser significativas. Se puede observar que el fármaco y la edad mantienen una asociación independiente con las reacciones extrapiramidales.

Entre 1990 y 1996 se vendieron 9.944.178 y 13.058.602 envases de medicamentos con MTC y CB, respectivamente, lo que corresponde a 115.353.864 y 182.949.140 DDD de cada uno de los fármacos. En presentaciones con un solo principio activo, el número de envases vendidos de MTC fue 6.555.654 (con 77.954.544 DDD) y el de CB, 3.618.486 (con 52.187.870 DDD). En la tabla 4 figura la incidencia notificada de TE y de TO. Solamente hay diferencias significativas entre fármacos en cuanto a la incidencia notificada de TO cuando se utiliza como denominador el número de DDD.

TABLA 4. Incidencia notificada de toxicidad por millón vendido de envases o de DDD^a en 7 años (1990-1996)

Tipo de reacción	Denominador de exposición	Todas las notificaciones (n= 208)		Notificaciones a medicamentos con un solo principio activo (n=121)	
		Metoclopramida	Cleboprida	Metoclopramida	Cleboprida
Extrapiramidales	Envases vendidos ^b	4,7	5,6	6,1	7,5
	DDD ^c	0,4	0,4	0,5	0,5
No extrapiramidales	Envases vendidos ^b	4,7	3,2	5,8	4,4
	DDD ^c	0,4	0,2	0,5	0,3

^aOdds ratio e intervalo de confianza del 95% (cleboprida frente a metoclopramida): 1,2 (0,8-1,7) usando todas las notificaciones, y 1,2 (0,8-2,0) incluyendo notificaciones a medicamentos con más de un fármaco. ^bDosis diaria definida, 1,5 mg para la cleboprida y 22,5 mg para la metoclopramida. ^cRelación entre tasa de incidencias de metoclopramida y de cleboprida igual a 1. ^dOdds ratio e intervalo de confianza del 95% (cleboprida frente a metoclopramida): 0,7 (0,5-1,0) usando todas las notificaciones, y 0,8 (0,4-1,4) incluyendo notificaciones a medicamentos con más de un fármaco. ^eRelación entre tasa de incidencias de metoclopramida y de cleboprida e intervalo de confianza del 95%: 1,9 (1,2-2,7) para todas las notificaciones y 1,6 (1,1-2,4) para las notificaciones a medicamentos con un solo principio activo.

Discusión

Por las razones expuestas en el apartado de métodos, se considera más fiable la OR de asociación entre fármaco y tipo de toxicidad que la comparación de incidencias de toxicidad notificadas. Dicha OR indica que en la base de datos del SEF continúa habiendo indicios de que la CB produce TE con más frecuencia que la MTC. Si lo anterior no es cierto, ello sólo puede deberse a que la TE de la CB se notifica con preferencia a la TO por cualquiera de los fármacos, o la TO de la MTC se comunica con preferencia a la TE de ambos fármacos (sesgo de notificación selectivo a un fármaco y a un tipo de toxicidad) y/o a que la incidencia de TO sea menor con CB que con MTC. Si no existe un sesgo de notificación tan selectivo, uno de los fármacos es mejor tolerado que otro, ya sea por producir menos reacciones extrapiramidales (MTC) o por tener, a igualdad de reacciones extrapiramidales, menor toxicidad de otro tipo (CB). En cualquiera de los casos, la magnitud del efecto, en términos de riesgo relativo, parece ser del orden de 2.

La primera de las hipótesis, la CB, tal como se utiliza en la práctica habitual, produce reacciones extrapiramidales con mayor frecuencia que la MTC, parece mejor fundada por las siguientes razones:

1. No conocemos comparaciones directas y prospectivas de los diversos tipos de toxicidad con MTC y CB, pero los distintos tipos de toxicidad tienen mecanismos diferentes, por lo que su incidencia no tiene por qué estar unida. Con los datos disponibles no es posible aclarar si la incidencia de TO es igual con CB y con MTC, de lo que depende la validez del OR, ni parece haber razones farmacológicas a favor de alguna de las alternativas. No obstante, el hecho de que el panorama no cambie sustancialmente cuando se estudian únicamente las notificaciones a medicamentos con un principio activo, aunque se pierde la significación estadística por la disminución en el tamaño de la muestra, o cuando se excluyen las notificaciones con toxicidad cutánea, cuya frecuencia relativa es mayor con la MTC, indica que el valor calculado con todos los casos es fiable y que probablemente la mayoría de las reacciones a especialidades con estos principios activos han sido causadas por la MTC o la CB.

2. Además, con las notificaciones recibidas entre 1990 y 1997 se sigue observando el mismo fenómeno que con las recibidas entre 1983 y 1985, unido a que un factor de riesgo conocido, como es la edad, se detecta en ambos estudios con un efecto de magnitud similar.

3. Sin embargo, la fuerza de la asociación entre CB y TE es menor en este estudio (OR del orden de 2) que en el de Cataluña (OR, 3,4-4,7). Pero ambos trabajos no son comparables directamente ya que en éste se han agrupado todas las reacciones extrapiramidales, y no sólo las distonías agudas, pues con los datos de las tarjetas amarillas no es posible distinguir el tipo concreto de cada manifestación

extrapiramidal notificada, y uno de los términos más frecuentes, «trastorno extrapiramidal», puede referirse a cualquier síntoma o signo de ese origen. Ello puede hacer que la TE en este estudio sea fisiopatológicamente heterogénea y, por tanto, la OR calculada sea un híbrido resultante del correspondiente a fenómenos diversos. Esto puede explicar el que la asociación detectada en este trabajo sea menor. Además, puede ser que con las recomendaciones que se hicieron y las medidas que se adoptaron a partir del primer estudio se ajusten mejor las dosis de CB. De hecho, actualmente en los prospectos de medicamentos con CB se dice que a los menores de 20 años de edad se les dé la mitad de la dosis que a los mayores de esa edad, cosa que no se advierte en los preparados de MTC, a pesar de que el riesgo de reacción extrapiramidal es superior en los jóvenes también con MTC.

4. También se ha visto que un sesgo que afecte a todos los tipos de toxicidad de un fármaco o a un determinado tipo de toxicidad de ambos fármacos no invalida la OR calculada en este estudio. Ambos sesgos de notificación son probables debido a que el estudio de Cataluña ha sido citado como ejemplo del rendimiento del SEF^{1,6,12,17} y a que la CB fue comercializada hace 18 años y la MTC 32, y se sabe que se notifica más sobre fármacos nuevos. Pero sobre este segundo punto hay que decir que la diferencia en años de comercialización difícilmente justifica el llamar «fármaco nuevo» a la CB. En todo caso, la diferencia en cuanto a la procedencia de las notificaciones entre fármacos hace sospechar la existencia de un sesgo como los indicados. Pero la cuestión importante es si ha habido un sesgo que favorezca (o desfavorezca) la notificación de un determinado tipo de toxicidad a un determinado fármaco, ya que este sesgo sí invalidaría la OR calculada en este estudio. Y a esta cuestión no es posible responder. Por tanto conviene recordar aquí que, precisamente por no poder resolver este tipo de problemas, la NVRAM no sirve para someter a prueba hipótesis.

5. Las causas o mecanismos por los que la incidencia de TE con CB puede ser mayor que con MTC no son conocidos, aunque es cierto que la potencia de la CB es superior que la de la MTC y puede suceder que la pendiente de su relación dosis/respuesta también lo sea², de forma que las sobredosis relativas sean más fáciles y el efecto de pequeñas variaciones en el aclaramiento y distribución por interacciones, modificaciones patológicas o simple variabilidad biológica, sea mayor con la CB que con la MTC¹⁸.

Pero tampoco se puede obviar lo que se observa en la comparación de incidencias notificadas, por más limitaciones que tenga ese análisis. Sin embargo, aunque esta comparación no apoya la hipótesis examinada hasta aquí, se opone a ella de forma un tanto débil: sólo cuando se calcula la razón de tasas de incidencia de TO usando un indicador de exposición de muy dudosa validez en este caso concreto (la DDD) parece ser mayor la incidencia de TO con MTC que con CB. Sin embargo, esta es la única razón por la que la segunda hipótesis, *la incidencia de TO con CB, tal y como se utiliza, es menor que la incidencia de TO con MTC*, puede mantenerse con los datos de este estudio.

Sobre la importancia cuantitativa y repercusiones sanitarias de una posible mayor TE de la CB, hay que decir que esta toxicidad es de gravedad moderada con más frecuencia que la TO, lo que en la terminología del Sistema Español de Farmacovigilancia significa que modifica las actividades diarias del paciente (provoca baja laboral o escolar) u ocasiona demanda asistencial. Además, para la MTC se ha reportado un incidencia de reacciones extrapiramidales del 1,2% en menores de 30 años y del 0,17% en mayores de esa edad³. Por tanto, si la hipótesis enunciada es cierta y las estimaciones del RR también lo son (entre 2 en este estudio y 4,7 en el de Cataluña), la incidencia de reacciones extrapiramidales con CB sería del 2,4-5,6% en el primer grupo de edad y del 0,34-0,8% en el segundo. Por último, el número absoluto de pacientes afectados puede ser grande, ya que ambos son fármacos muy utilizados.

En todo caso, hay que tener en cuenta que ambas hipótesis no son mutuamente excluyentes y, sobre todo, volver a insistir en que con la NVRAM no se puede descartar ninguna de ellas. Por ello no parece adecuado modificar los hábitos de prescripción sólo por los datos presentados en este estudio. Sin embargo, procede aprovechar lo que se sabe de la farmacología clínica de ambos fármacos: administrar en personas jóvenes la mitad de la dosis de CB de adulto, utilizar el peso corporal para ajustar la posología de MTC y CB, tener en cuenta que en caso de deterioro de la función renal las dosis han de ser menores e insistir a los pacientes en que no tomen una cantidad mayor que la prescrita¹⁹. También es conveniente notificar al SEF cualquier tipo de sospecha de reacción adversa a cualquiera de estas ortopramidas, si bien es cierto que sólo un estudio específicamente diseñado para ello podría descartar la hipótesis enunciada de una menor TE de la MTC y/o los indicios de una menor TO de la CB. Dicho estudio estaría justificado ya que, además de que la hipótesis en que se basaría parece bien fundada, la eficacia de ambos fármacos no parece distinta y, como se ha dicho, el problema no carece de importancia cuantitativa y sanitaria. En vista del patrón de utilización de estos fármacos y de sus indicaciones, tal estudio únicamente podría realizarse con garantías de ausencia de sesgo en el ámbito de la atención primaria.

Agradecimientos

A los que notifican al Sistema Español de Farmacovigilancia sus sospechas de reacción adversa a medicamentos de forma espontánea y desinteresada y a los centros autonómicos integrados en el Sistema Español de Farmacovigilancia, por su autorización para el empleo de los datos de sus comunidades en este estudio.

Bibliografía

1. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento (2.ª ed.). Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993; 147-168.
2. Anónimo. Reacciones extrapiramidales a ortopramidas: posible riesgo excesivo asociado a cleboprida. En: Notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos. Tarjeta Amarilla. Informe anual número 4. Divisió de Farmacología Clínica. Barcelona. Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona, 1987; 19-38.
3. Anónimo. Measuring therapeutic risk. Lancet 1989; 2: 139-140.
[Medline](#)
4. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapiramidal reactions with metoclopramide. Br Med J 1985; 291: 930-932.
5. Sempere AP, Duarte J, García F, Cabezas C, Coria F, Clavería LE. An estimate of the risk of movement disorders associated with the chronic use of clebopride. Mov Disord 1996; 11: 582-583.
[Medline](#)
6. Álvarez C, Olalla JF. Comisión Nacional de Farmacovigilancia: organización y actividades desarrolladas, 1987-1991. En: De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R, eds. La farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992; 101-113.
7. Canosa J. FEDRA: base de datos de reacciones adversas. En: De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R, eds. La farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992; 71-88.
8. Anónimo. El sistema de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos en Castilla-La

- Mancha. Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha 1990; 1: 1-4.
9. Palop R, Adín J. Sistema Español de Farmacovigilancia. En: De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R, eds. La farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992; 19-34.
10. Matos L. El programa de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Matos L, ed. Farmacoepidemiología. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, 1995; 177-188.
11. Prieto Yerro I. Indicadores para el estudio del consumo de medicamentos. Pharmaklinik 1990; 4: 62-65.
12. Capellà D. Descriptive tools and analysis. En: Dukes MNG, ed. Drug utilization studies: methods and uses. WHO regional publications. European series; n.º 45. Ginebra: OMS, 1993; 55-78.
13. García R. Introducción a la metodología de los estudios de utilización de medicamentos. En: Matos L, ed. Farmacoepidemiología. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, 1995; 205-221.
14. Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston: Little, Brown, 1986; 170-172.
15. Capellà D, Laporte JR. Métodos utilizados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento (2.ª ed.). Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993; 67-93.
16. Montero D, Esteban C, De Abajo FJ. Colaboración internacional en farmacovigilancia: OMS y CE. En: De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R, eds. La farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992; 115-130.
17. Anónimo. Reacciones extrapiramidales por cleboprida y metoclopramida. Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha 1994; 5: 7-12.
18. Wright JM. Drug interactions. En: Melmon KL, Morrelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW, eds. Clinical pharmacology. Basic principles in therapeutics (3.ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1992; 1.012-1.021.
19. Flórez J. Farmacología de la motilidad del aparato digestivo. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. Farmacología humana (2.ª ed.). Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1992; 655-677

[Ciencias de la Salud](#)[Ciencias Sociales](#)[Ciencia y Tecnología](#)[Arte y Humanidades](#)[Autores, Revisores, Editores](#)[Formación](#)[Acerca de](#)

ELSEVIER

Acerca de Elsevier

[Contactar](#)
[Ayuda](#)
[Trabaja con nosotros](#)
[Aviso Legal](#)

Otros websites Elsevier

[Elsevier Portugal](#)
[Dfarmacia.com](#)
[Clinical Key](#)
[Scencedirect](#)
[Studentconsult](#)

Recursos para

[Autores](#)
[Revisores](#)
[Editores](#)
[Librerías](#)
[Distribuidores](#)

Aún más

[Comprar Libros](#)
[Ciencias de la Salud](#)
[Ciencias Sociales](#)
[Ciencia y Tecnología](#)
[Arte y Humanidades](#)
[Registro](#)