

► En este número:

- p 9/I:** Farmacovigilancia en Andalucía: Nuevos retos y resultados.
p 9/II: RAM por especialidades farmacéuticas publicitarias y plantas medicinales.
p 10/II: RAM por interferón β y acetato de glatirámero.
p 11/III: Ingresos hospitalarios por eritema polimorfo.

► Farmacovigilancia en Andalucía: Nuevos retos y resultados

Tanto los profesionales sanitarios como la industria farmacéutica tienen la obligación de colaborar notificando las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (1). Dicha contribución es fundamental en materia de salud pública, pues en la práctica el programa de la Tarjeta amarilla (TA) ha resultado ser el sistema más eficiente a la hora de tomar decisiones de tipo regulador (2) o informativo, dirigidas a promover un uso más seguro de los medicamentos. Por otra parte, también existe una evidente necesidad de realizar estudios post-comercialización sobre seguridad de medicamentos que aporten información complementaria a la obtenida mediante el programa de la TA. En la actualidad, la mayoría de estudios utilizan bases de datos sanitarias porque además de tener múltiples utilidades, permiten aplicar diversos diseños epidemiológicos y resultan eficientes.

Con la finalidad de desarrollar y optimizar el funcionamiento de la farmacovigilancia en Andalucía, la Consejería de Salud ha firmado un acuerdo con el Servicio Andaluz de Salud, para incorporar en el Contrato Programa (2005-2008) de atención primaria, de especializada y del propio Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV), una serie de objetivos en materia de farmacovigilancia, basados en indicadores cuantitativos y cualitativos.

En el presente número del Alerta de Farmacovigilancia se exponen algunos de los resultados del programa de Farmacovigilancia en Andalucía durante el año 2004.

Referencias bibliográficas:

1. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE 173, de 20 de julio de 2002).
2. Arnaiz JA et al. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source of drugs withdrawals. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57 (1): 89-91.

► Especialidades farmacéuticas publicitarias y plantas medicinales: Excesiva confianza y escasa información sobre riesgos (1)

El consumo de plantas medicinales (PM) y Especialidades Farmacéuticas Publicitarias (EFP) ha aumentado en España, es frecuente que se utilicen como automedicación y que se perciban como 'seguros' tanto por su origen 'natural' como por el hecho de venderse sin receta. Sin embargo, queda claro que existen riesgos asociados con su uso y que no están exentos de producir reacciones adversas o interacciones con los fármacos de prescripción. De hecho, en los últimos años se han tomado varias medidas reguladoras sobre estos productos en materia de seguridad: nefropatía irreversible por *Aristolochia* spp.; hepatotoxicidad por *kava-kava* y

por extracto etanólico de *Camelia sinensis* (té verde); riesgo de interacciones medicamentosas con *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan); convulsiones por anís estrellado; síndrome de Reye por uso pediátrico de ácido acetilsalicílico (2). Por otra parte, existe un creciente interés por disponer de la suficiente información sobre estos preparados, hasta el punto que prestigiosas revistas han editado series monográficas sobre los mismos (3).

Durante los años 2002 y 2003 se recibieron en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV), un total de 1875 notificaciones, 35 (2%) de las cuales tenían entre los fármacos sospechosos alguna EFP y/o PM. La mayoría fueron casos notificados por médicos extra-hospitalarios (n=12; 34.2%) y por farmacéuticos extra-hospitalarios (n=11; 31.4%).

En la tabla 1 se resumen las características generales de dichas notificaciones y en la tabla 2 se describen aquellas que reunían criterios de gravedad.

Algunas consideraciones sobre las RAM graves notificadas

- Todos los casos evolucionaron favorablemente tras la suspensión del tratamiento, con la excepción de un caso de necrosis hepática cuyo desenlace fue mortal.
- La mayoría correspondieron a casos de **hemorragia gastrointestinal (HGI)** asociados a la toma de **ácido acetilsalicílico** (sólo o asociado a otros medicamentos). Excepto una, el resto de notificaciones procedieron de un Servicio de Farmacia hospitalaria que realiza una supervisión sistemática de los pacientes ingresados por esta patología. Un reciente estudio realizado en nuestro medio nos aporta resultados sobre la magnitud de este problema. La incidencia de HGI es de

Características de las notificaciones asociadas a EFP y/o PM¹

Tipo de notificación: Tarjeta amarilla (n=29; 83%), estudios (n=5; 14%), industria (n=1; 3%)
Edad: Media 47,8 (rango: 16-83)
Sexo: 63% mujeres
Demanda asistencial: ingreso (n=9; 26%), urgencias hospital (n=1; 3%)
Gravedad: graves (n=11; 31%), no graves (n=24; 69%)

1. Se ha considerado como "planta medicinal" todos aquellos productos que contienen algún principio activo de origen vegetal en su composición, sean considerados legalmente como medicamentos o no.

Tabla 1

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de Farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. M. Siurot, s/n H.U. "Virgen del Rocío", 41013, Sevilla. Tfno. y Fax: 955 013 176. Email: cafv.hv.rspa@juntadeandalucia.es.

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

401,4 casos por millón y año, más de la mitad son mayores de 65 años, y entre éstos la incidencia es de 1.174 por millón y año. Los resultados indican que el 41% de los casos estaban expuestos a AINE, siendo el 45% de ellos atribuibles al ácido acetilsalicílico (se excluyó en este análisis su uso en profilaxis cardiovascular) (4). Sin duda es así porque el ácido acetilsalicílico tiene además de un riesgo elevado de HGI, un elevado consumo. En todo caso, debería considerarse como un problema de salud pública de primer orden.

- En el caso de **necrosis hepática** que evolucionó a insuficiencia hepática con fallo multiorgánico y que tuvo un desenlace mortal, hay que tener en cuenta que aunque se ha incluido en el análisis por la composición de Esberiben[®], existían **otros fármacos sospechosos** (entre ellos **nimesulida**) que fue retirado del mercado por su elevada incidencia de hepatotoxicidad grave (2). Además, en este caso no se dispuso de información clínica suficiente para descartar otras posibles causas etiológicas.
- En el caso de eczema y reacción alérgica a oximetazolina se realizaron pruebas cutáneas que fueron positivas a fenilmercurio y cloruro de benzalconio que son componentes del preparado.
- A partir de los casos aislados de **hepatotoxicidad** asociada a **extracto etanólico de *Camelia sinensis* (té verde)** notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, se procedió a una reevaluación de estos preparados que condujeron a su retirada del mercado en España y Francia (2,5). Uno de los dos casos

notificados en Andalucía requirió ingreso hospitalario.

- El caso de hepatitis colestásica asociado al uso de valeriana, también estaba en tratamiento con simeticona y consumía marihuana.
- Por último, la hepatitis asociada al uso de [extracto de alcachofa + cáscara sagrada + fucus], se dio en un paciente VIH positivo con hepatitis crónica por virus C.

Todos los profesionales deberían ser conscientes del interés que tienen notificar las sospechas de RAM asociadas a este tipo de productos. El CAFV, ha puesto en marcha una serie de medidas de difusión dirigidas a farmacéuticos comunitarios y médicos de atención primaria en el contexto de un proyecto de investigación que pretende evaluar el impacto de dichas medidas.

Referencias bibliográficas:

1. Ruiz M et al. *Notificación espontánea de reacciones adversas por especialidades farmacéuticas publicitarias y plantas medicinales en Andalucía. V Jornadas de Farmacovigilancia (Barcelona, 12 y 13 de Noviembre de 2004)*
2. Agencia Española del Medicamento (<http://www.agemed.es/Index.htm>)
3. Ernst E. *The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, St. John's Wost, ginseng, echinacea, Saw palmetto, and kava. Ann Intern Med 2002; 136: 42-53.*
4. Laporte JR et al. *Upper gastrointesti-*

nal bleeding associated with the use of NSAIDs : new versus older agents. Drug Saf 2004; 27 (6): 411-20.

5. Pedros C et al. *Hepatotoxicidad por extracto etanólico seco de *Camelia sinensis*. Med Clin (Barc) 2003; 121 (15): 598-9.*

► **RAM por interferón β y acetato de glatirámero: infranotificación en medicamentos de especial control (1)**

La esclerosis múltiple tiene una prevalencia estimada en España de 42-60 casos/100.000 habitantes y una incidencia de 0.6-5.2 casos/100.000 habitantes-año; siendo más frecuente en las mujeres (2:1).

El uso de interferón β o acetato de glatirámero requiere autorización por un Comité Asesor, con criterios de inclusión y seguimiento de los pacientes. La aparición de RAM graves cuya frecuencia estimada es del 3.5%, es un criterio de retirada o cambio de tratamiento.

Con la intención de conocer las principales características de las notificaciones espontáneas de RAM relacionadas con interferón β o acetato de glatirámero y estimar el grado de notificación, el CAFV ha llevado a cabo un análisis de las notificaciones cargadas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hasta 2-6-2004. De un total de 145 notificaciones se excluyeron 14 casos procedentes de estudios y 4 de ensayos clínicos, por lo que los resultados que a continuación se exponen se limitan a los 127 casos restantes. En la tabla 1 se resumen las principales características de dichas notificaciones.

De los 147 fármacos sospechosos, 128 correspondían a los fármacos estudiados: interferón β -1b (52%), interferón β -1a (40%), acetato de glatirámero (5%), en 5 notificaciones no se especifica el tipo de interferón β .

Dichas notificaciones contenían un total de 229 RAM. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados fueron: reacción en la zona de la inyección (5.2%) y fiebre (3.9%).

En el 28% del total de notificaciones y hasta en el 40% de las notificaciones graves, los efectos adversos notificados se consideraron poco conocidos o desconocidos en el momento de su evaluación y carga en la base de datos. Entre estas, los órganos más frecuentes fueron los trastornos reproductivos de la mujer (12%) y del SNC (12%); la RAM más frecuente fue el aborto (n=3). Revisado el conocimiento actual de las reacciones graves todas se podrían considerar como conocidas excepto un caso de neuritis óptica.

Descripción de las RAM graves

Reacción adversa	Especialidad farmacéutica	Fármaco/s
Rectorragia	Aspirina [®] 500 mg Celebrex [®] 100 mg	a. acetilsalicílico celecoxib
Úlcera gástrica hemorrágica	Aspirina [®] 500 mg	a. acetilsalicílico
Hemorragia GI	Aspirina [®] 500 mg	a. acetilsalicílico
Hemorragia GI	Aspirina [®] 500 mg	a. acetilsalicílico
Hemorragia GI	AAS, Desenfriol [®]	a. acetilsalicílico; [acetilsalicílico + clorfenamina + cafeína]
Muerte necrosis hepática	Esberiben [®] Anafranil [®] Aricept [®] , Guaxan [®] Somazina [®] Xicil [®]	[meliloto + troxerutina], clomipramina, donepezilo, nimesulida, citicolina, glucosamina
Eczema, reacción alérgica	Utabon [®] adultos	Oximetazolina
Hepatitis colestásica	Exolise [®]	Extr etanólico (<i>C sinensis</i>)
Hepatitis aguda	Té verde	Extr etanólico (<i>C sinensis</i>)
Hepatitis colestásica	Valeriana	[ver composición] ¹
Hepatitis	Lipograsil [®]	[Extr alcachofa + cáscara sagrada + fucus]

1 Combinación a dosis fijas de diversos compuestos de iridoides, aceite vegetal, sesquiterpenos no volátiles, lignanos y ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico.

Tabla 2

Características de las notificaciones asociadas a interferón β y acetato de glatirámico notificadas al SEFV (n=127)

Tipo de notificación: industria (49%) tarjeta amarilla (36%), publicación (10%), mixta (5%)
Edad: Media 35,6 (rango: 16-60).
Sexo: 72% mujeres
Origen notificación: hospitalario (83%); médico especialista (79%)
Gravedad del SEFV: leves (22%), moderadas (58,3%), graves (16,5%), mortales (3,1%)
Gravedad UE: graves (53,5%)
Motivo de retirada de tratamiento: (51%)

Tabla 1

Según la prevalencia en España y la estimación de los pacientes tributarios de tratamiento (30-45%), habría al menos 6126 pacientes en tratamiento, de los cuales 214 (3,5%) podrían presentar RAM graves que les obligara a suspender el tratamiento. Sin embargo, los datos revelan una clara infranotificación pues solo se comunicaron 68 notificaciones graves, de las cuales en 40 casos la RAM motivó la suspensión del tratamiento. Por tanto, se estima que solo se notificaron el 32% de las RAM graves que podrían estar ocurriendo.

En definitiva podemos concluir que existe una marcada infranotificación a pesar de ser fármacos con control por un Comité Asesor y que las RAM graves son criterio de retirada del tratamiento.

En cuanto al alto número de RAM desconocidas, debe interpretarse como debido a la no revisión y actualización del grado de conocimiento de las notificaciones de la base de datos.

Por último, informar que el CAFV ha puesto en marcha un proyecto de investigación que pretende llevar a cabo un estudio coste-efectividad en colaboración con el Comité Asesor de Andalucía, entre cuyos objetivos está establecer la incidencia de RAM para estos fármacos.

Referencias bibliográficas:

1. Jiménez CM et al. Notificaciones de sospechas de reacciones adversas de Interferón β y Acetato de Glatirámico al Sistema Español de Farmacovigilancia. V Jornadas de Farmacovigilancia (Barcelona, 12 y 13 de Noviembre de 2004)

► Ingresos hospitalarios por Eritema Polimorfo: infranotificación de una patología grave a menudo asociada al uso de medicamentos (1)

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia, ubicada en el Servicio de Farmacología Clínica de los HHUU Virgen del Rocío, ha llevado a cabo un

estudio sobre eritema polimorfo (EP) cuyos objetivos se describen en la tabla 1.

Para ello se identificaron todos los potenciales casos de EP (código 695.1 de la clasificación CIE9) a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) durante el período de estudio (Enero 1995-Junio 2002). Posteriormente se realizó un estudio de validación, siguiendo criterios de inclusión y exclusión de referencia (2,3), mediante supervisión sistemática de las H²C^a y recogida de datos a través de un protocolo estructurado. Se consideraron como EP de causa farmacológica, los casos clasificados con probabilidad \geq posible, tras aplicar el algoritmo de causalidad del SEFV (4).

Principales objetivos del estudio

De interés clínico-epidemiológico

- Describir las principales características clínicas y asistenciales de los pacientes que ingresaron por EP en dicho complejo hospitalario.
- Analizar los casos asociados al uso de medicamentos
- Estimar la incidencia de ingresos por EP en dicha Área hospitalaria

Relacionados con la calidad y rendimiento de métodos y programas

- Estimar el *Valor Predictivo Positivo* (VPP): probabilidad de que un caso codificado como EP en el CMBD, tenga en realidad la enfermedad.
- Estimar la *Sensibilidad* (S) que tendría como método, supervisar sólo los casos de EP registrados con causa externa RAM (CE_{RAM}), para identificar los EP causados por fármacos.
- Detectar los posibles puntos de mejora en el proceso de codificación y conocer el rendimiento de un programa específico desarrollado por el CAFV.

Tabla 1

Descripción general de los ingresos por EP

Datos asistenciales y demográficos

- De los 53 ingresos por EP el 32% procedían de fuera del Área hospitalaria, al disponer dicho hospital de U. de Quemados
- Duración de la estancia hospitalaria: mediana=8 días; rango=6-56
- Edad media=39,2; DE=24,9
- Sexo: 30 (57%) mujeres

Calidad de la información

- En 42 (79%) de los casos constaba informe del dermatólogo
- En 28 (53%) existía informe de biopsia cutánea
- En todos los pacientes se realizó hemograma y VSG
- 28 (53%) tenían información sobre el cultivo, serología y aglutininas
- En 50 (94%) de las H²C^a constaba información sobre los fármacos tomados antes del ingreso

Tabla 2

En la tabla 2 se exponen los principales datos asistenciales, demográficos y relacionados con la calidad de la información, mientras en la tabla 3 se describen las características clínicas de los ingresos por EP.

En 7 casos se identificaron patologías o condiciones en las que se ha descrito existe una mayor predisposición a desarrollar un EP: 2 casos de infección por VIH, 2 lupus eritematosos sistémicos y 3 embarazos.

El tratamiento más común del EP fue el uso de corticosteroides y/o antihistamínicos (n=45; 87%).

En cuanto a la evolución clínica presentaron complicaciones 15 pacientes (29%), destacando como más frecuentes: sepsis + fallo multiorgánico (n=4) y úlceras corneales/oculares (n=4). En 4 casos (7,5%) el desenlace fue mortal.

En relación a los fármacos implicados, se analizan separadamente los 65 fármacos implicados en los 25 EP de causa farmacológica y los 26 implicados en los 14 EP de causa mixta. Los más frecuentes fueron:

EP de causa farmacológica: 6 antiepilépticos (2 fenitoina, 2 carbamazepina, 1 lamotrigina, 1 val-

Características clínicas de los ingresos por EP

Tipo de EP	(n)	(%)
– Eritema multiforme	22	41
– Síndrome de Stevens-Johnson	10	19
– Necrolisis Epidérmica Tóxica	21	40
Etiología		
– Farmacológica	25	48
– Infecciosa	5	9
– Mixta (farmacológica/infecciosa)	14	26
– Desconocida	7	13
– Otras	2	4
Descripción de las lesiones		
– Afectación palmoplantar	21	40
– Ampollas	28	55
– Lesiones diana	16	30
– Afectación de mucosas	43	83
– Desprendimiento	21	40
– Afectación superficie corporal (>30%)	17	33

Tabla 3

proico); 5 analgésicos/AINE (2 indometacina, 1 diclofenaco, 1 AAS, 1 dipirona); otros: 3 deflazacort, 2 alopurinol, 2 indapamida, 2 diltiazem, 2 famotidina, 1 nevirapina (asociada a estavudina y didanosina).

EP de causa mixta: 3 penicilinas (2 amoxicilina, 1 benzilpenicilina); 3 cefalosporinas (cefalexina, cefuroxima, cefonicida); 2 macrólidos (eritromicina, azitromicina). Un caso asociado a fenitoína, pudo haberse evitado al existir antecedentes del mismo cuadro clínico tras una exposición previa al fármaco.

En la evaluación del método del CMBD para estudiar los ingresos de EP causados por fármacos se obtuvieron los siguientes resultados:

El VPP fue de 68/83 = 82%. El 40% de casos mal clasificados, correspondieron a eritema nodoso. La S del método fue de 12/40=30%. En 7 pacientes más, constaba el diagnóstico de EP de causa farmacológica en la H²C³/informe dermatólogo y del alta; y en 5 más constaba en la H²C³ pero no en el informe de alta, por lo que si se optimizara el proceso de codificación por el Servicio de Documentación, la S podría duplicarse: 24/40=60%. El resto, 16/40=40%, sólo pudieron identificarse tras evaluación individualizada y aplicación del algoritmo de causalidad por el CAFV, al no constar en la H²C³ la etiología

farmacológica, o barajarse ésta entre otras etiologías.

Sólo 2 (5%) de los 40 casos de EP causados por medicamentos se habían notificado por tarjeta amarilla (TA). La estimación de incidencia de ingresos por EP en el Área hospitalaria (base de estudio: 5.358.499 personas-año) fue: EP por todas las causas (n=36): 6,7/10⁶ personas-año; edad ≥65 años (n=9): 13,9/10⁶ personas-año; EP de causa farmacológica (n=20): 3,7/10⁶ personas-año; el 56% de los ingresos por EP fueron causados por medicamentos.

► Conclusiones

- La utilización del CMBD permite estudiar de forma efectiva los ingresos por EP a pesar de la muy baja incidencia de la enfermedad.
- A pesar del abordaje retrospectivo, la validación de todos los potenciales casos de cualquier causa mediante la aplicación de procedimientos estandarizados de evaluación permite obtener información clínica de suficiente calidad, siendo ésta consistente con los resultados obtenidos en otros estudios.
- La interpretación de dichos resultados se ve dificultada por el carácter plurietiológico del EP, la politerapia y la presencia de factores

de confusión. No obstante, es importante mantener un elevado nivel de sospecha dado que: a) puede estar producido por fármacos de uso preferente por especialista (p.e. antiepilépticos, nevirapina), por medicamentos de amplio uso en atención primaria (analgésicos/AINE, antibióticos, alopurinol) o en el contexto de RAM paradójicas (corticosteroides); b) la supresión precoz del tratamiento puede influir positivamente en la evolución clínica del paciente.

- La corrección de las causas de mala clasificación identificadas, podría mejorar el VPP y la S del método, pero dada la baja incidencia de EP y su difícil diagnóstico etiológico, es necesario supervisar todos los potenciales casos (no solo los registrados con CERAM).
- El estudio ha permitido dimensionar la infranotificación de EP grave asociada al programa de la TA y disponer de estimaciones de incidencias consistentes con las encontradas en otros estudios (2,5,6).

Referencias bibliográficas:

1. Torelló J et al. Estudio de validación del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) como método para identificar los ingresos hospitalarios por Eritema Polimorfo causados por medicamentos. V Jornadas de Farmacovigilancia (Barcelona, 12 y 13 noviembre 2004)
2. Chan HL et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990; 26(1): 43-7.
3. Capella D et al. European network for the case-population surveillance of rare diseases (Euronet). A prospective feasibility study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 53(5): 299-302.
4. Manual de codificación del Sistema Español de Farmacovigilancia (1994).
5. Roujeau JC et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995; 14; 333(24): 1600-7.
6. Strom BL et al. A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures. *Arch Dermatol* 1991; 127(6): 831-8.