

► En este número:

P 8/I: Utilidad de la farmacovigilancia en la seguridad de los nuevos medicamentos

P 9/II: Anemia ferropénica y uso crónico de AAS a dosis bajas: una asociación controvertida.

► Utilidad de la Farmacovigilancia en la seguridad de los nuevos medicamentos

En 2003 editamos un boletín en el que se revisaban los criterios de seguridad a tener en cuenta en la selección de medicamentos y se recordaba que para los nuevos fármacos solo se dispone de la limitada información sobre riesgos que aportan los ensayos clínicos (1).

En efecto existen tres importantes limitaciones que son inherentes a los ensayos clínicos: a) el insuficiente tamaño muestral para detectar reacciones adversas a medicamentos (RAM) raras [$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$] o muy raras [$< 1/10.000$] pero que pueden ser eventualmente graves (y determinantes) en la elección del tratamiento, si existen alternativas terapéuticas más seguras; b) la limitada capacidad para identificar las RAM de tipo idiosincrático (el 45% de los fármacos retirados del mercado en nuestro país en la década de los 90 lo fueron por dicho motivo (2); así como, aquellas que sólo aparecen tras una exposición crónica o que se presentan tras un largo período de latencia; c) la escasa representatividad (exclusión habitual de grupos de riesgo en los ensayos clínicos: ancianos, niños, insuficiencia hepática o renal, politerapia, etc.), poblaciones que en la práctica clínica habitual sí son expuestas a muchos de estos medicamentos (3) y pueden sufrir por tanto RAM que pasaron inadvertidas en dichos ensayos clínicos.

Recomendar como principio general la prescripción de fármacos con mayor experiencia de uso no es un mero recurso retórico que se base en premisas exclusivamente teóricas, sino que por el contrario es un criterio basado en pruebas. En este sentido, vamos a referirnos a dos estudios cuyos resultados son lo suficientemente elocuentes.

Hace 10 años en un estudio (4) en el que se analizaron los 548 nuevos medicamentos aprobados entre 1975-1999 en EEUU y el tiempo para la detección de nuevas RAM y/o su retirada, se encontró que 16 (2,9%) fueron retirados por motivos de seguridad y en 45 (8,2%) fueron modificadas sus fichas técnicas por motivos de seguridad. Cabe destacar que el 50 % de las retiradas tuvieron lugar en los 2 primeros años de su comercialización y que el 50 % de las modificaciones de ficha técnica se efectuaron durante los primeros 7 años. La probabilidad de que un medicamento se retirara o que se incluyeran advertencias de seguridad en su ficha técnica fue de un 20% en 25 años. Los autores concluían que el tiempo transcurrido entre la comercialización y la inclusión de las modificaciones de seguridad en las fichas técnicas se había acortado en la última década del período de estudio, gracias al desarrollo de los métodos de farmacovigilancia (4).

Estos datos son consistentes con los de otro estudio (5) que acaba de publicarse, en el que tras analizar los 434 nuevos medicamentos comercializados en Canadá entre 1995-2010, se ha constatado que 84 (19%) tenían un problema de seguridad grave: 68 se asociaron solo a problemas graves de seguridad, 9 además fueron retirados por dichos motivos y 7 más fueron también retirados sin modificaciones previas respecto a su seguridad. La probabilidad de que un medicamento se retirara o que se incluyeran advertencias de seguridad fue de un 24% en 16 años (5).

En el mismo sentido, cabe señalar que en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia durante 2009-2011 entre el 12%-21% de las notificaciones graves contenían entre sus fármacos sospechosos algún principio activo comercializado durante los últimos años y sobre todo que los problemas de seguridad con mayor impacto sanitario detectados se centraron en tres nuevos fármacos que tuvieron que ser retirados: ebrotidina y hepatotoxicidad grave (6,7), cerivastatina e incremento desproporcionado de rabdomiolisis (8) y rofecoxib e incremento desproporcionado de hipertensión arterial o empeoramiento de la misma (10). Si bien en este último caso, el sistema no permitió detectar las complicaciones cardiovasculares graves que justificaron su retirada.

Por otra parte, en los últimos años se han publicado diversos estudios en los que se analiza el rendimiento de los programas de farmacovigilancia y la contribución de los distintos métodos en la detección y toma de medidas reguladoras (2,10). De los resultados de ambos trabajos cabe resaltar que el programa de la tarjeta amarilla sigue siendo el método más efectivo en la detección de nuevos problemas de seguridad. Si bien en el proceso de toma de medidas reguladoras intervienen cada vez más, diversas fuentes de información (10).

En el contexto actual de implantación de planes de gestión de riesgos, realización de estudios postautorización y proliferación de registros específicos, es seguramente aún más necesario y fundamental el programa de la tarjeta amarilla dado que una de sus principales fortalezas radica precisamente en la detección *precoz* de los nuevos problemas de seguridad que como se ha expuesto se centran particularmente en los nuevos medicamentos.

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 Espontánea 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. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: cafv.hvr.sspa@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.



- Limitar la prescripción de nuevos medicamentos al reducido número de los mismos que hayan demostrado ser un auténtico avance terapéutico (11,12).
- Enfatizar el especial interés que tiene la notificación de todas las sospechas de RAM asociadas a los nuevos medicamentos a través del programa de la tarjeta amarilla, por parte de todos los profesionales sanitarios, de la industria farmacéutica y de los ciudadanos.

Bibliografía

1. Anónimo. Criterios de seguridad en la selección de medicamentos. Alerta de Farmacovigilancia 2003; 30: 17-18.
2. 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(1): 89-91.
3. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G (eds). Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas SA, 1993: 1-24.
4. 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(17): 2215-20.
5. Lexchin J. New Drugs and Safety: What Happened to New Active Substances Approved in Canada Between 1995 and 2010? Arch Intern Med. 2012 Oct 8:1-2. [Epub ahead of print]
6. Anónimo. Retirada de ebrotidina por su posible asociación a casos de hepatitis grave. Alerta de Farmacovigilancia 1998; 18: 1-4.
7. Castillo JR, Torelló J, Hernandez A. Liver injury caused by ebrotidine: a new example of the utility of the postmarketing surveillance. Eur J Clin Pharmacol. 2000; 56(2):187-9.
8. Anónimo. Cerivastatina y Rabdmiolisis. Alerta de Farmacovigilancia 2001; 25: 15-16.
9. Anónimo. Inhibidores selectivos de la COX-2 (Rofecoxib, Celecoxib). Alerta de Farmacovigilancia 2001; 25: 13-15.
10. Paludetto MN, Olivier-Abbal P, Montrastuc JL. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; Article first published online: 7 Sep 2012. [Early view]
11. Prescrire Editorial Staff. New drugs and indications in 2010: inadequate assessment; patients at risk. Prescrire Int. 2011;20(115):105-107, 109-110.
12. Wolfe SM. The seven-year rule for safer prescribing. Australian Prescriber 2012; 35 (5): 138-139.

► Anemia ferropénica y uso crónico de AAS a dosis bajas: una asociación controvertida

Introducción

El ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (LDA) es utilizado como tratamiento preventivo fundamentalmente en diversas enfermedades cardíaco o cerebrovasculares que son comunes, particularmente en los ancianos. El aumento de la supervivencia en algunas de estas indicaciones (p.e. tras un infarto agudo de miocardio) justifica el uso de AAS como profilaxis. Por otra parte, los cambios demográficos (incremento en la esperanza de vida) hacen que previsiblemente el potencial uso de LDA siga creciendo (1). Sin embargo, el lugar de LDA no está claramente establecido en algunas situaciones como por ejemplo en prevención primaria. Por otra parte, los resultados de los estudios realizados en pacientes jóvenes no son extrapolables a la población anciana (1).

El riesgo de anemia por hemorragia gastrointestinal asociada al uso de AAS como antiagregante está bien establecido. Así, en un estudio de casos y controles incidentes desarrollado en nuestro medio se observó que el uso de AAS como antiagregante se asociaba a un incremento del riesgo [OR=4.0 (3.2-4.9)] y que el uso concomitante con un inhibidor de la bomba de protones tenía un papel protector [OR=1.1 (0.5-2.6)] (2).

Sin embargo, se le ha dedicado menos atención a la posibilidad de que el AAS a dosis bajas pueda producir sangre oculta que conduzca a anemia. Por una parte, hay cierta evidencia a partir de estudios experimentales sobre que el AAS a dosis bajas se asocia a un incremento en la pérdida

de sangre oculta en heces en jóvenes voluntarios sanos (3). Por otra, la anemia es común en los ancianos y aunque puede ser asintomática, de hecho se asocia a un incremento en la mortalidad, morbilidad y discapacidad; así como, a un deterioro de la función cognitiva (1). Incluso ligeras disminuciones en los niveles de hemoglobina [Hb] (superiores a los criterios de la OMS, Hb < 130g/L en los hombres e < 120g/L en mujeres) se asociarían a una disminución significativa en la calidad de vida de los ancianos (4).

Por todo ello, consideramos de interés clínico intentar responder a la pregunta de si existe asociación entre AAS a dosis bajas y anemia en pacientes sin sangrado manifiesto. Para ello, se ha revisado la evidencia disponible a partir de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales (EO) que proporcionaran datos sobre prescripciones de AAS e información sobre anemia y/o cambios en la hemoglobina (Hb). Se ha excluido una revisión sistemática de ECA en los que se utilizaron eritrocitos autólogos marcados con cromo en la que se encontró una asociación entre LDA y un ligero aumento de pérdidas de sangre en heces que pasaba de 0,5 ml/día basal a 1-2 ml/día, porque la mayoría de sujetos incluidos eran voluntarios sanos (predominantemente jóvenes) (3).

Ensayos clínicos

Existen 7 ECA (6 de ellos doble ciego y controlados con placebo) en los que se utilizaron dosis de 50 mg a 324 mg diarios y Hb u otros datos hematológicos relacionados como variables resultado primarias o secundarias (5-11). Se dispuso de datos relevantes sobre 6488 pacientes y la duración de los ECA fue entre 12 semanas y 6 años, aunque se dispuso de muy poca información sobre los pacientes en tratamientos a más largo plazo debido al número de pérdidas.

Los ensayos se dividen en dos grupos. En los 5 ECA de LDA en prevención (mayormente secundaria) de enfermedad cardíaco o cerebrovascular la mayoría de los 5879 pacientes fueron hombres de 50-70 años y la Hb basal media de 133-151 g/L (5,6,8-10).

En dos estudios (5,6) la caída de la Hb o el hematocrito respecto a los valores basales se reportaron tanto en el grupo LDA como en el grupo placebo. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y placebo. Durante el primer año no cambió el valor medio de Hb ni en el grupo de LDA ni en el grupo placebo pero sí disminuyen en el segundo año (9,12,13). Desafortunadamente no se dispone de parámetros estadísticos para poder conocer si existieron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, dado el gran tamaño muestral es posible que se hubieran encontrado diferencias estadísticamente significativas, incluso aunque la magnitud de la diferencia fuera pequeña.

En un pequeño estudio en el que se utilizó LDA como grupo comparador, se observó un aumento significativo de la Hb 3 meses después del inicio del estudio, encontrándose un valor similar a los 4 años (10).

En dos pequeños estudios (7,11) se prescribió AAS 100 mg con cubierta entérica para prevención primaria de enfermedad cardíaca o cerebrovascular a 609 pacientes de 70 o más años de edad con similar distribución de hombres y mujeres. Los pacientes incluidos en ambos estudios tenían similares valores medios de Hb basal (142 y 140 g/L, respectivamente), tenían buen estado general y un 24% eran fumadores y un 44% exfumadores. En ambos estudios hubo una caída significativa de la Hb al cabo de un año respecto al valor basal en los tomadores de LDA de los ensayos pero no en los grupos placebo; también se encontraron diferencias significativas en la Hb entre los grupos LDA y placebo al cabo de un año en ambos estudios.

En uno de estos estudios (7) se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el de LDA en cuanto a la proporción de pacientes en los que se produjo una disminución de la Hb de 10 g / L o más pero no hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto al porcentaje de los pacientes con una posible reducción de Hb superior a un año.

Anemia o cambios en la Hb notificados como RAM

Los datos al respecto son de baja calidad (estudios de diseño heterogéneo, ausencia explícita de criterios diagnósticos, etc.). En un estudio (14) se observó que los pacientes que tomaban <162mg/d de AAS presentaban una menor frecuencia (3%) de Hb <90g/L que los que tomaban una dosis superior (162-325mg/d) (4,4%) p=0.011.

Estudios de prevalencia

Se trata de estudios de prevalencia de prescripciones de LDA y de anemia o cambios en los valores de Hb: tres estudios se llevaron a cabo en atención primaria (15-17), en otros tres estudios se analizaron las características de los pacientes en los que se prescribió LDA para enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (18-20). Adicionalmente, en cuatro estudios se investigó la anemia desde atención especializada en una población mayormente anciana (21-24).

Estudios de prevalencia en atención primaria

En un estudio se observó la prevalencia de la prescripción de LDA en una población de atención primaria y la variación media de Hb en el tiempo (en ausencia de sangrado visible) (15). Hubo una disminución estadísticamente significativa del valor inicial en la Hb media en los hombres y un aumento (no estadísticamente significativo) en el promedio de Hb en las mujeres durante un período medio de 25 meses. También se observó en el 15% de los pacientes ancianos que tomaban LDA una caída media de la Hb >10%.

Por otra parte, en sendos cortes transversales de dos estudios de cohortes (16,17), de características similares no se encontró que la toma de LDA se asociara a una disminución de la Hb.

Estudios de prevalencia - datos de las características del paciente en tres estudios de tratamiento de la enfermedad cardiovascular

Se han publicado los datos sobre el uso de AAS (probablemente LDA) y Hb procedentes de un subanálisis de los estudios sobre las variables resultado de los tratamientos de la angina estable crónica

(20) e insuficiencia cardíaca (18). Un estudio no encontró diferencia en el prevalencia de AAS (probablemente LDA) prescrita en pacientes anémicos y en pacientes no anémicos según criterios de la OMS (20), pero en otro estudio (18) la Hb media fue ligeramente menor en usuarios de AAS en comparación con los no usuarios (diferencia estadísticamente significativa).

La relación entre el uso previo de AAS y las variables resultado se examinó en un estudio muy grande de casi 119.000 pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio (19). El uso de AAS antes del ingreso se asoció con pequeño (pero estadísticamente significativo) aumento de la Hb media; la dosis y la duración del uso de la aspirina se desconocían, pero es probable que la mayoría de pacientes estuvieran tomando LDA.

Estudios de prevalencia en atención especializada

Se han publicado varios estudios de los pacientes que son remitidos a atención especializada para la evaluación de una anemia ferropénica que han analizado el uso de AAS y las características de los pacientes (21-23), lamentablemente en ninguno de los estudios se evaluó la relación entre el consumo de AAS y el estado de Hb o hierro como variable resultado primario. El AAS fue tomado por el 25-29% de los pacientes que no tenían síntomas que sugerían una de las causas de la anemia por déficit de hierro (22,23).

En un estudio (21) publicado sobre anemia ferropénica y AAS en ancianos (edad media 81 años) se revisó retrospectivamente la historia de 112 pacientes consecutivos cuya causa de atención médica fue investigar una anemia ferropénica. De ellos, 27 (24%) habían sido tratados con AAS. En la segunda parte del estudio se consultaron las bases de datos de prescripción de todos los pacientes con 75 o más años de edad de 8 centros de salud correspondientes al área de referencia, encontrándose una prevalencia de uso regular de AAS del 11%. Por tanto cuando se comparó el uso de AAS en la población de atención primaria con el uso de AAS en la población de sujetos con deficiencia de hierro se observó una diferencia estadísticamente significativa OR=2,16 (1,54-3,02).

Aunque se trata de un estudio muy pequeño con información limitada sobre las indicaciones para la prescripción de AAS, dosis de AAS, la duración del consumo, las comorbilidades y otros medicamentos posiblemente pertinentes (como los AINE), es probable que los pacientes en todos estos estudios tomaran AAS para la profilaxis y no como analgésicos. Por otra parte, al no tratarse de un estudio formal de casos y controles, los resultados del estudio deben considerarse como preliminares, si bien ambos grupos de pacientes procedían de la misma población y tenían la misma edad media (21). Además, si bien en dicho estudio se identificó un 2,2% de automedicación regular de AAS entre los ancianos, según otros estudios dicha automedicación ascendería al 4,6%.

Por último, en un estudio retrospectivo (25) realizado en 447 pacientes adultos atendidos en cardiología y endocrinología no se encontró asociación entre el uso de LDA y prevalencia de anemia.

Datos de notificación espontánea

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) (26), a fecha de 20-11-12 se habían registrado 104 potenciales casos (95 codificados como anemia y 9 como anemia ferropénica) notificados a través del programa de

notificación espontánea de RAM. Una vez excluidos los casos secundarios a hemorragias de cualquier localización y aquellos atribuibles a otros medicamentos, se identificaron 26 casos asociados a LDA. En la siguiente tabla se resumen las principales características de los mismos.

Características de los casos notificados al SEFV
<ul style="list-style-type: none">▪ 58% hombres▪ 89% edad \geq 65 años. Mediana= 78 años (rango: 48-87)▪ Dosis AAS: mediana= 125mg (rango: 100-300)▪ En el 69% existían otros fármacos sospechosos además de LDA▪ En el 77% constaba mejoría tras la retirada de la medicación

Resumen

El riesgo de anemia secundario a hemorragia gastrointestinal asociado al uso de LDA es bien conocido, sin embargo la información relevante sobre anemia (en ausencia de hemorragia digestiva manifiesta) es escasa, con importantes limitaciones metodológicas y de resultados inconsistentes. Así, los resultados proceden de un amplio rango de tipos de estudios y variables resultado con una considerable heterogeneidad entre los estudios en cuanto a indicación, dosis, edad, duración, datos registrados, exclusiones y comorbilidades. Los resultados se han mostrado inconsistentes (descenso, no cambios, aumento en los valores de Hb).

Por otra parte, los datos disponibles de notificación espontánea tienen un valor muy limitado para abordar este problema dado que no es posible conocer la incidencia de anemia ferropénica en la población no expuesta a AAS.

Dado que en la práctica clínica son frecuentes las indicaciones para el uso de LDA en los ancianos, y teniendo en cuenta la asociación entre anemia y calidad de vida, morbilidad y mortalidad, cobra relevancia la reflexión sobre la pertinencia o no de utilizar LDA en prevención secundaria en un paciente anciano con anemia leve. En este sentido, es importante tener en cuenta los siguientes mensajes clave.

Mensajes clave
<ul style="list-style-type: none">▪ El AAS a dosis bajas sigue siendo el antiagregante plaquetario de primera elección salvo que existan contraindicaciones.▪ No está claro que LDA se asocie a un descenso clínicamente significativo de la Hb en ausencia de hemorragia manifiesta.▪ Dado que la evidencia disponible actualmente es muy limitada no se puede excluir dicha posibilidad y algunos estudios incluso sugieren que podría ser un problema en los ancianos o en un subgrupo de ellos.▪ Valorar individualmente en cada paciente la relación beneficio riesgo y en todo caso se recomienda practicar controles periódicos de la Hb, incluso en ausencia de sintomatología clínica.▪ Es necesario realizar más estudios de calidad y de más largo alcance cuyo objetivo principal consista en investigar este problema.

Bibliografía

1. Gaskell H, Derry S, Moore RA. Is there an association between low dose aspirin and anemia (without overt bleeding)? Narrative review. *BMC Geriatr*. 2010 Sep 29; 10: 71.
2. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jan 15; 23(2):235-42.
3. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Faecal blood loss with aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors: systematic review of randomized trials using autologous chromium-labelled erythrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(1):R7. Epub 2008 Jan 7
4. Thein M, Ershler WB, Artz AS, Tecson J, Robinson BE, Rothstein G, Liede A, Gyls-Colwell I, Lu ZJ, Robbins S. Diminished quality of life and physical function in community-dwelling elderly with anemia. *Medicine* (Baltimore). 2009 Mar; 88(2):107-14.
5. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983, 309:396-403.
6. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54:1044-1054.
7. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Campion K: Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993, 54:84-89.
8. Meade TW, Howarth DJ, Brennan PJ: Effects of low intensity antithrombotic regimes on the haemoglobin level. *Thromb Haemost* 1994, 71:284-285.
9. Diener HC, Forbes C, Rieckinen PJ, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study 2: Efficacy and safety data: the ESPS 2 group. *J Neurol Sci* 1997, 151(Suppl):S1-61.
10. Hurlen M, Eikvar L, Seljeflot I, Arnesen H: Occult bleeding in three different antithrombotic regimes after myocardial infarction. A WARIS-II subgroup analysis. *Thromb Res* 2006, 118:433-438.
11. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, Beilin LJ, Donnan GA, Gibbs P, Johnston CI, Krum H, Storey E, Tonkin A, Wolfe R, Woods R,

- McNeil JJ: Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from the ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008, 189:105-109.
12. Bertrand-Hardy JM, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: Baseline data. *J Neurol Sci* 1995, 131(Suppl):1-58.
 13. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996, 143:1-13.
 14. Aronow HD, Califf RM, Harrington RA, et al. Relation between aspirin dose, all-cause mortality, and bleeding in patients with recent cerebrovascular or coronary ischemic events (from the BRAVO Trial). *Am J Cardiol* 2008, 102:1285-1290.
 15. Leibovici A, Lavi N, Wainstok S, Herman J, Greene VW: Low-dose acetylsalicylic acid use and hemoglobin levels. Effects in a primary care population. *Can Fam Physician* 1995, 41:64-68.
 16. Milman N, Pedersen AN, Ovesen L, Schroll M: Iron status in 358 apparently healthy 80-year-old Danish men and women: relation to food composition and dietary and supplemental iron intake. *Ann Hematol* 2004, 83:423-429.
 17. Hammerman-Rozenberg R, Jacobs JM, Azoulay D, Stessman J: Aspirin prophylaxis and the prevalence of anaemia. *Age Ageing* 2006, 35:514-517.
 18. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD: Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004, 25:1021-1028.
 19. Portnay EL, Foody JM, Rathore SS, Wang Y, Masoudi FA, Curtis JP, Krumholz HM: Prior aspirin use and outcomes in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:967-974.
 20. Muzzarelli S, Pfisterer M, TIME Investigators: Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *Am Heart J* 2006, 152:991-996.
 21. Black DA, Fraser CM: Iron deficiency anaemia and aspirin use in old age. *Br J Gen Pract* 1999, 49:729-730.
 22. Luman W, Ng KL: Audit of investigations in patients with iron deficiency anaemia. *Singapore Med J* 2003, 44:504-510.
 23. Niv E, Elis A, Zissin R, Naftali T, Novis B, Lishner M: Iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms—a prospective study. *Fam Pract* 2005, 22:58-61.
 24. Ioannou GN, Spector J, Rockey DC: Predictors of endoscopic and laboratory evaluation of iron deficiency anemia in hospitalized patients. *South Med J* 2007, 100:976-984.
 25. Al-Azzam SI, AlMahasneh F, Mhaidat N, Alzoubi KH, Khader YS: Prophylactic use of aspirin does not induce anaemia among adults. *J Clin Pharm Ther* 2010, 35:415-419.
 26. Consulta base de datos FEDRA (13-8-12).

Qué se debe notificar?	
SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:	NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	NUEVAS PRESENTACIONES que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS
Productos homeopáticos	TODAS las sospechas de reacciones adversas GRAVES de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	TODAS las sospechas de reacciones adversas DESCONOCIDAS de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en POBLACIONES ESPECIALES (niños, ancianos, embarazadas).

Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Página web: www.cafv.es

Tarjeta Amarilla (apartado de correo con franqueo pagado)

Teléfono/Fax 955 013 176

Correo electrónico: caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es

Correo postal:

Centro Andaluz de Farmacovigilancia
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío
Edificio de Laboratorios 1ª planta
Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (www.aemps.es) o solicitando su envío desde el CAFV.

Agradecimientos al Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Andaluz de Salud por su colaboración en la aportación de los datos de consumo de Roflumilast para la elaboración de este documento.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Juan Carlos Morales Serna, Guadalupe Fernández Martínez, Manuel Ollero Baturone, José María Recalde Manrique, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez. Redactor Jefe: Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.