

ARCHIVOS

de la Facultad de

MEDICINA

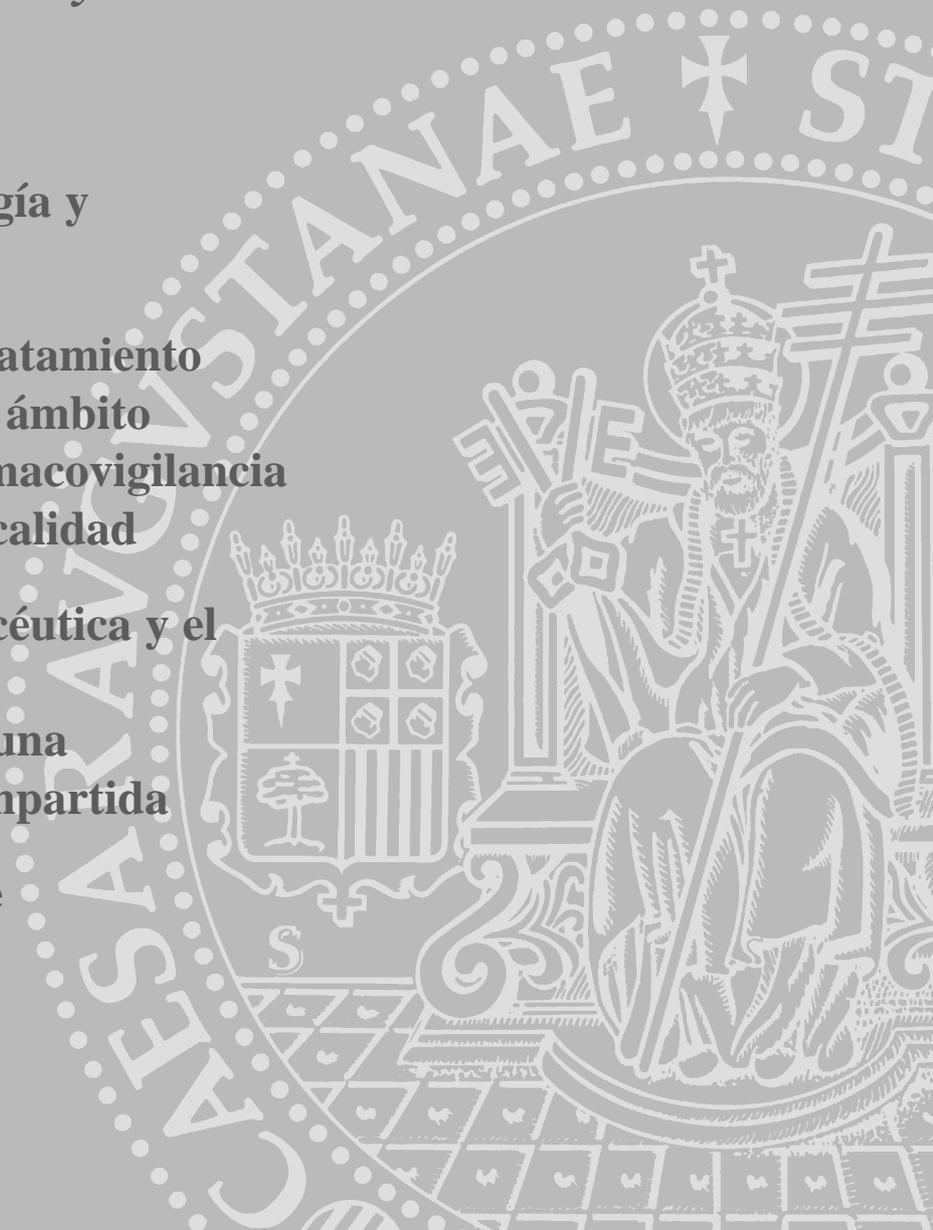
de Zaragoza

Mayo 2001
Volumen 41
Suplemento 1

II Jornadas de Farmacovigilancia

Zaragoza, 25 y 26 de mayo de 2001

- Farmaciepidemiología y Globalización
- Optimización del tratamiento farmacológico en el ámbito hospitalario: la farmacovigilancia como indicador de calidad
- La industria farmacéutica y el sistema español de farmacovigilancia: una responsabilidad compartida
- Buenas prácticas de farmacovigilancia



Monográfico de la Revista Archivos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza
Volumen 41, Suplemento I, Mayo 2001

DIRECTOR

Fco. Javier Lanuza Giménez

SECRETARIO

Jesús M^º Garagorri Otero

COMITE EDITORIAL

Equipo Decanal de la Facultad de Medicina:

Dolores Serrat Moré
Tomás Martínez Terrer
Javier Castillo García
Eduardo Faure Nogueras
Fco. Javier Lanuza Giménez
Vicente Aguilera Diago
Jesús M^º Garagorri Otero

Por la Diputación General de Aragón:

Alfonso Vicente Barra
Director Gerente del Servicio Aragonés de la Salud

CONSEJO DE REDACCION

María Dolores Abós Olivares
Carlos Aibar Remón
Octavio Alda Torrubia
Juan Antonio Amiguet García
María Jesús Azanza Ruiz
Félix Barrao Comps
Máximo Bartolomé Rodríguez
Carlos Baselga Asensio
María Milagros Bernal Pérez
Julia Blasco Oquendo
José Bueno Gómez
Manuel Bueno Sánchez
Fco. J. Carapeto Márquez de Prado
Francisco Javier Castillo García
Angel Castillo Ramírez
Jesús Cebollada Muro
Pedro Cia Gómez
Antonio Clavel Parilla
Francisco Conget López
Javier Deus Fombellida
Domingo Fco. Javier Díez Martínez
Miguel Angel de Gregorio Ariza
Fernando Dolado Arnal
Jesús Fernando Escanero Marcén

Juan de Dios Escolar Castellón
Ernesto Fabre González
Ignacio Ferreira Montero
Luis Franco Alcalde
Jesús M^º Garragorri Otero
Felicito García-Alvarez Alvarez
Ana Isabel García Felipe
Armando Giner Soria
Virginia Gómez Aracil
Luis Ignacio Gómez López
Rafael Gómez Lus
Manuel González González
Matilde Grasa Jordán
Gabriel Guillén Martínez
Martín Gutiérrez Martín
Araceli Hernández Vitoria
Francisco Honrubia López
Concepción Junquera Escribano
Luis Larrad Mur
Jesús Lázaro Pérez
Antonio Lobo Satué
Ricardo Lozano Mantecón
Guillermo Marcos Aragües
Enrique Martínez Ballarín

Carmen Martínez Ciriano
Mariano Martínez Díez
Begoña Martínez Jarreta
Diana Martínez Tello
Tomás Martínez Terrer
Mariano Mateo Arrizabalaga
José M^º Miguelena Bobadilla
Antonio Millastre Benito
Consuelo Miqueo Miqueo
Francisco Morales Asín
Carlos Morales Blánquez
María José Morandeira García
Juan Antonio Navarro Celma
José Luis Nieto Amada
José Luis Olivares López
Fco. J. Ortego Fernández de Retana
Daniel Palanca Martín
José María Pérez González
María Pilar Pérez Hiraldo
Ignacio Querol Nasarre
Feliciano Ramos Fuertes
Juan Antonio Redondo Marco
Alfonso del Río Ligorit
Luis Angel Rioja Sanz

Soledad Romero Colás
Fco. J. Romero Fernández
Encarnación Rubio Aranda
Emilio Rubio Calvo
María Carmen Rubio Calvo
Miguel Rubio Nacher
Ricardo Sáinz Samitier
José Carlos Salinas Payer
René Serrat Torreguitart
Fernando Seral Iñigo
Dolores Serrat Moré
Antonio Seva Díaz
Blanca Sinués Porta
Francisco Javier Suárez Pinilla
Miguel Angel Suárez Pinilla
Ana Torres del Puerto
Alejandro Tres Sánchez
José Gabriel Valdivia Uría
Héctor Vallés Varela
Manuel Vázquez Arnedo
Javier Villagrasa Compaired
José Lucio Villavieja Atance
Jaime White Orozco

Publicación cuatrimestral Copyright © Facultad de Medicina I. S. S. N.: 0558-6291 Depósito legal: Z-44-1958	Preimpresión e impresión: Navarro & Navarro Impresores	Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina	Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad, como soporte válido Ref. 88020-R
--	--	--	--

Correspondencia: Dr. Fco. Javier Lanuza Giménez. Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina. Zaragoza 50009. España.
Tel. 976 76 16 65. Fax. 976 76 17 45

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



S U M A R I O

VOLUMEN 41, SUPLEMENTO I, MAYO DE 2001

II Jornadas de Farmacovigilancia

Zaragoza, 25 y 26 de mayo de 2001

Presentación 3

1ª Mesa de Trabajo

• *Farmacovigilancia en atención primaria* • 5

2ª Mesa de Trabajo

• *Optimización del tratamiento farmacológico en el ámbito hospitalario: la farmacovigilancia como indicador de calidad* • 19

3ª Mesa de Trabajo

• *La industria farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia: una responsabilidad compartida* • 39

Posters 49

Esta revista está subvencionada por:

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

 **GOBIERNO DE ARAGON**
Departamento de Sanidad y Consumo

P R E S E N T A C I Ó N

En este volumen se recogen los trabajos presentados en las II Jornadas de Farmacovigilancia. El número y calidad de los mismos, son una muestra de la vitalidad de los Centros de Farmacovigilancia y su capacidad para integrar en sus programas a profesionales preocupados acerca de la seguridad de los medicamentos.

Estos profesionales, principalmente médicos y farmacéuticos, han constituido auténticos grupos de trabajo cuyos resultados se han visto plasmados en estas Jornadas, que esperamos sean un eslabón de continuidad y el reflejo de las actividades del Sistema Español de Farmacovigilancia y los Centros Regionales, lo que indudablemente se verá potenciado por la puesta en marcha tanto de las normas Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, como con la Directiva de la Unión Europea.

En esta ocasión los trabajos se han centrado en tres temas que se complementan al abarcar aspectos como son la Farmacovigilancia en atención primaria, en el hospital y la actual situación de las relaciones entre la Industria Farmacéutica y las Autoridades Sanitarias.

En efecto, la estructura actual de la atención primaria ha permitido que se puedan establecer programas conjuntos de investigación entre ellos y los Centros de Farmacovigilancia. Nuestra positiva experiencia en este campo nos llevó a la decisión de tratar ampliamente este tema; lo mismo que el de la participación de las oficinas de farmacia con las que mantenemos una colaboración fluida durante años.

La idea, puesta en marcha en muchos hospitales, de incluir a la Farmacovigilancia como indicador de calidad, permitirá el sistema y la obtención de los beneficios inherentes ya que los mecanismos o estructura existen, las fuentes de los datos también. Es necesario estimular a los profesionales para que los utilicen, lo que contribuirá a mejorar los protocolos terapéuticos.

En tercer lugar se ha tratado de la situación actual de la participación de la Industria Farmacéutica en el Sistema Español de Farmacovigilancia, de un indudable interés puesto que ésta es la primera interesada en el mejor conocimiento de sus productos.

Estamos seguros que estos tres, son solo algunos de los muchos y muy interesantes temas que hubieran podido tratarse. Esperando sin embargo hayan contribuido a consolidar el papel de los Centros de Farmacovigilancia, tanto en su vertiente técnica, participando en la toma de decisiones administrativas, como auténticos centros formativos y de investigación o de consulta terapéutica.

Nuestro más sincero agradecimiento a todos los que han participado y han hecho posible que estas Jornadas se hayan podido realizar.

Máximo Bartolomé

Director del Centro de Farmacovigilancia de Aragón

Mesa de Trabajo



• *Farmacovigilancia en atención p rimaria* •

MODERADOR: Alfonso Vicente, Gerente del Servicio Aragonés de Salud

CONFERENCIAS

- CO1. **Farmacovigilancia en el centro de salud. Necesidad de formación continuada.** *Raúl Cuartero*
- CO2. **Estudios de Farmacovigilancia en atención primaria.** *Javier Tisaire*
- CO3a. **Detención y prevención de reacciones adversas en oficinas de farmacia.** *Marina García Caudevilla*
- CO3b. **Seguimiento del tratamiento farmacológico.** *José Ramón García Solans*
- CO4. **Pharmacovigilance in UK Community Pharmacies.** *Hazel Sinclair*
- CO5. **Comunicación de riesgos a profesionales sanitarios.** *Eugeni Sedano*

COMUNICACIONES LIBRES

- CL1. **Incidencia de reacciones adversas (RA) dosis-dependientes e idiosincráticas en atención primaria: Estudio piloto.** *M. González-Ruiz, M. Y. Blanco, J. A. Armijo, A. Adalia, I. Cuartas, M. D. Terán, R. Colás, M. Martínez, I. Martín, L. A. García, F. Benito, P. Malpica, J. C. Álvarez, M. Castaño, E. Lara, A. Velasco, I. Cubián, M. F. Rodríguez, M. P. García, E. Regalado, J. G. Pinedo, O. Goffaux, J. Castillo, A. I. Macho, I. Pérez, J. Altozano, S. Rodríguez, M. T. Ruiz, E. J. Obregón, J. De Juan, J. A. Fernández Santander.*
- CL2. **Vacunas y la enfermedad por la variante de Creutzfeldt-Jacob.** *M. J. Amorín, T. Cuchi, L. I. Gómez, M. Bartolomé. Zaragoza.*
- CL3. **Rabdomiolisis e insuficiencia renal asociado a estatinas. Dos casos y revisión.** *M. Amor, A. Iglesias, M. Marti, B. Cuña. Santiago de Compostela.*
- CL4. **Efectos adversos cardiovasculares de los triptanes.** *A. Sánchez, A. Del Pino, E. Vera, A. Carvajal, J. García del Pozo. Valladolid*

CO1. Farmacovigilancia en el centro de salud. Necesidad de formación continuada.

Raúl Cuartero

Atención Primaria. Clínica Santiago de Huesca

Actualmente existen multitud de Programas de Formación Continuada en Atención Primaria de Salud: HTA, diabetes, dislipemias, EPOC, cardiopatía isquémica y tabaquismo entre otros. Son temas que constantemente son reevaluados por comités de expertos, modificando criterios diagnósticos, aplicando nuevas pruebas complementarias e introduciendo nuevos y prometedores tratamientos farmacológicos, avalados por multitud de ensayos clínicos que minimizan la eficacia de tratamientos previos. La realidad es que los profesionales de Atención Primaria disponemos de un amplio arsenal terapéutico, sin embargo no tenemos bien controlados a nuestros pacientes y en la mayoría de los casos asociamos multitud de fármacos con la confianza de ser inocuos y eficaces.

Existen varios factores por los que la FV no adquiere el auge que merece:

Precaria formación de los profesionales sanitarios: los conocimientos adquiridos por los profesionales sanitarios en FV los recibimos inicialmente en la Facultad y posteriormente durante los años de formación como MIR. En cualquier caso éstos conocimientos son mínimos e insuficientes a la hora de enfrentarnos a nuestros primeros pacientes. En algunas ocasiones son los Centros de Farmacovigilancia los que informan del Programa de la Tarjeta Amarilla y la detección de nuevas RAM a través de charlas informativas y mediante la publicación de boletines. La mayoría de los profesionales el único contacto con la FV es a través de la literatura médica, casos clínicos y revisiones y excepcionalmente realizando estudios en farmacoepidemiología.

Laboratorios farmacéuticos: la información recibida a través de los visitadores médicos es parcial y dirigida fundamentalmente a la eficacia del tratamiento, excepcionalmente hacen referencia a efectos secundarios o interacciones descritas tras la comercialización y los ensayos clínicos que avalan la eficacia del fármaco debemos cotejarlos con la experiencia de otros profesionales que hayan utilizado el fármaco en condiciones reales.

Problemática en los Centros de Salud: la masificación de las consultas de Atención Primaria donde se citan a los pacientes cada 5 minutos y la burocratización excesiva dificultan que podamos diagnosticar correctamente aquellos motivos de consulta que correspondan con RAM y posteriormente notificar a los CFV.

Administraciones Sanitarias: las Gerencias de Atención Primaria, los Colegios de Médicos, las Unidades Docentes de Medicina Familiar y Comunitaria no desarrollan programas de formación continuada.

Centros de Farmacovigilancia y Programa de la Tarjeta Amarilla: a pesar de haber demostrado su eficacia en la detección de

importantes RAM sigue siendo un sistema de notificación con limitaciones. La infranotificación, la notificación de RAM conocidas y la mala cumplimentación de la Tarjeta Amarilla son algunas de estas limitaciones. Los CFV autonómicos precisan de mayor número de efectivos para desarrollar las tareas de difusión, análisis de RAM, realización de trabajos de investigación y resolución de consultas telefónicas entre otras actividades. Tal vez la dispersión geográfica de algunas comunidades sea un handicap para realizar una mayor difusión.

El Centro de Salud como lugar físico donde se desarrolla la Atención Primaria de Salud es el nivel asistencial alrededor del cual gira la asistencia médica, reuniendo una serie de características donde podemos observar como se comportan realmente los fármacos tras ser comercializados:

- Los pacientes a tratar se contabilizan por decenas de miles o millones.
- Son pacientes en un porcentaje elevado con pluripatologías que requieren varios fármacos al mismo tiempo.
- Se toman los fármacos durante largos periodos de tiempo.
- No existe un control estricto por los profesionales sanitarios.
- El 90% de las prescripciones se producen en A.P. Observando las RAM de fármacos prescritos por nosotros así como las de otros profesionales sanitarios.
- Puerta de entrada a la Atención Especializada, siendo el primer lugar donde acude el paciente, para dar solución a un gran número de problemas a la vez que se realizan actividades preventivas. Es el lugar donde disponemos de más información de nuestros pacientes, tanto médica como del entorno sociofamiliar.

Con todas estas premisas podemos concluir que la Atención Primaria y en concreto los Centros de Salud son el marco geográfico donde la farmacoepidemiología puede contribuir a que los fármacos utilizados sean más seguros optimizando su uso en la población general.

Observamos como los Centros de Salud próximos al Centro de FV, donde podemos realizar una intervención más directa sobre los profesionales, notifican un gran número de RAM además de contribuir con numerosos trabajos de investigación, consiguiendo sensibilizar a gran número de MIR que harán de la FV una herramienta más de su trabajo. Habitualmente es durante el tercer año de residencia cuando tenemos contacto con la FV a través de charlas desde el CFV y de las experiencias vividas con nuestros tutores.

Durante los últimos años se está realizando en un Centro de Salud Urbano de la ciudad de Zaragoza, próximo al CFV, la for-

**C O N F E R E N C I A S**

mación tanto de los médicos titulares como de los MIR de los tres años, a través de charlas informativas sobre el Programa de la Tarjeta Amarilla, RAM en fármacos de reciente comercialización, realización de trabajos de investigación en el Centro de Salud y en el Hospital. Hasta ahora se han realizado 10 trabajos de investigación, participando 48 residentes y 20 tutores, siendo el Centro con más notificaciones de Aragón (50 aproximadamente/ año).

Durante el año 2000 hemos valorado como ha influido la informatización del Centro en el número de notificaciones, puesto que existen varios epígrafes en el programa informático para anotar RAM, para ello se adiestro a los distintos profesionales en la codificación e impresión de las mismas, experimentando un aumento considerable en el número de notificaciones así como en la calidad de la cumplimentación..

Los Programas de Formación Continuada deben surgir de la cooperación entre los Centros de Farmacovigilancia, la indus-

tria farmacéutica y la administración sanitaria. Las Gerencias de Atención Primaria como los Colegios Profesionales deben incorporar estos programas a la formación periódica de sus profesionales (médicos, DUE, auxiliares, farmacéuticos) quienes deben aplicarlos al trabajo diario, para diagnosticar y tratar con celeridad las RAM. Estamos seguros que la informatización de los Centros de Salud y la presencia de Internet va a contribuir a un aumento considerable en el número de notificaciones a tiempo real en un periodo de tiempo no muy lejano. Los Médicos tenemos la obligación moral de supervisar continuamente los tratamientos iniciados recientemente y aquellos que llevan meses o años, educar a todos nuestros pacientes en la observación, evitar en lo posible la automedicación, siendo una practica habitual y un factor de distorsión en el diagnostico de RAM. Todo ello redundará en una mejor praxis sanitaria, fomentará la relación y confianza médico-paciente, aumentara la calidad de vida de nuestros pacientes y posiblemente disminuya el gasto sanitario.

**C O N F E R E N C I A S****CO3a. Detección y prevención de reacciones adversas en oficina de farmacia.****Marina García Caudevilla**

Farmacéutico Comunitario

Hace 5 años surgieron los primeros contactos entre un grupo de farmacéuticos y el Centro de Farmacovigilancia, de los cuales nació la idea de realizar programas conjuntos sobre el uso de determinados fármacos y detección y prevención de reacciones adversas asociados a ellos. El primer trabajo, fue sobre un inhibidor de la bomba de K⁺/H⁺ en las células parietales del estómago, el Omeprazol, cuyo periodo de seguimiento abarca desde mayo del 98 hasta diciembre del mismo año, en él intervinieron 21 farmacias, el número de pacientes seguidos fue de 287 siendo la utilidad más frecuente la protección gástrica en un 26,5% de los casos, y solamente en un 2,3% de los casos, se utilizó para la erradicación del *Helicobacter pylori*, la tolerancia al fármaco fue buena, con unas reacciones adversas leves y previsibles.

El segundo trabajo, fue el seguimiento del Alendronato, que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis, ya que evita la remodelación del hueso al inhibir la actividad - osteoclástica. Participaron 50 farmacéuticos que abarcaban 23 de las 30 zonas de salud de Zaragoza capital. El periodo de seguimiento fue de Septiembre del 99 a Junio del 2000 y el número de pacientes segui-

dos fue de 217, a los que se le realizaron más de 600 entrevistas. Su utilización mayoritaria fue para el tratamiento de la osteoporosis (74%) y en un 5% para el tratamiento de la enfermedad de Paget. Después de los nueve meses de estudio, el cumplimiento fue superior al 80%, lo que nos hace pensar que la activa participación del farmacéutico puede ayudar a la adhesión del paciente a su tratamiento. En este estudio se detectaron problemas terapéuticos relacionados con la forma de administración que se resolvieron por la intervención y consejo del farmacéutico. Hubo un 15% de reacciones adversas relacionadas con el alendronato, todas ellas de carácter leve. Se detectó en cuatro pacientes dolor muscular, problema no descrito en la ficha técnica del medicamento. En el presente año se está trabajando en dos seguimientos, uno sobre Moxifloxacino, que es una fluorquinolona y otro sobre Vigabatrina que es un antiépiléptico, en estos dos últimos casos el trabajo se ha extendido también a los Colegios de Huesca y Teruel.

Quiero resaltar la buena relación existente entre el Centro de Farmacovigilancia de Aragón y los 3 Colegios de Farmacéuticos Aragoneses, para la realización de estos trabajos.

CO3b. Seguimiento del tratamiento farmacológico.

José Ramón García Soláns

Farmacéutico Comunitario

La misión del farmacéutico ha evolucionado a lo largo del pasado siglo de modo paralelo a los avances de la medicación. De la elaboración de fármacos se pasó a la dispensación; los farmacéuticos tuvieron que cambiar los hábitos de recolección y preparación por los de recepción, conservación y entrega, cuando la industria empezó a presentar las especialidades acondicionadas para su uso inmediato. En las décadas de los sesenta y setenta la ola de la Farmacia Clínica completó los hábitos adquiridos, introduciendo otros nuevos, seleccionando medicamentos en función de su utilidad, buscando la eficacia en cada paciente. En 1990, los profesores Hepler y Strand, en su artículo "Oportunidades y responsabilidades en Atención Farmacéutica"¹ propusieron que la misión del farmacéutico fuese la "provisión responsable de terapia farmacológica al paciente, considerándolo individualmente, con el objetivo de mejorar su calidad de vida" y, la estructuraban en torno a los "problemas relacionados con el medicamento (PRM)".

A mediados de los 50 el Dr. Marañón hablaba de dos problemas con los medicamentos: o faltaban para tratar una terapia existente, o cuando se tomaban y no hacían suficiente, sobraban (aun añadía: o incluso dañaban). En el citado artículo de Hepler y Strand, clasificaron como ocho los tipos de PRM. En 1998 la profesora Strand, ésta vez en compañía de los profesores Cipolle y Morley, publican el libro "Pharmaceutical Care practice"². En este libro reordenan los PRM y los rebajan a 7. A finales del mismo año se produce el "Consenso de Granada"³ que clasifica en seis los PRM, de acuerdo a los criterios de Necesidad, Efectividad y Seguridad de la terapia farmacológica. La clasificación emergente de este panel de expertos se realiza en cuanto a problemas observados (efectos), no en cuanto a sus causas ni a sus soluciones, quedando de la siguiente manera:

Necesidad / Indicación:

- 1.- El paciente necesita un medicamento y no lo está usando
- 2.- El paciente usa un medicamento que no necesita
Efectividad; estando el medicamento indicado, puede que:
- 3.- El paciente no responda al tratamiento en uso, y no sea por cuestión de dosis.
- 4.- El fármaco no es efectivo en el paciente, por que la dosis es insuficiente.
Seguridad; estando indicado y siendo efectivo puede que sea inseguro por que:
- 5.- El paciente recibe una sobredosis del fármaco.

6.- El paciente presenta una reacción adversa al fármaco.

A la luz de éste consenso se promueve el "buscar, resolver y prevenir los problemas relacionados con medicamentos"⁴ como la misión del farmacéutico comunitario, puesto que por sus conocimientos de farmacología, su proximidad física y su accesibilidad al paciente, así como que es el profesional sanitario que mejor puede reunir todos los datos relativos a la medicación del mismo, esto es: las prescripciones del sistema público de salud, las prescripciones que el paciente recibe de consultas privadas, el consumo que hace de fármacos de libre dispensación, la homeopatía, herboristería... La farmacia comunitaria constituye el primer eslabón de la cadena sanitaria para muchos pacientes, y es en ella donde mejor se puede realizar el seguimiento de los tratamientos farmacológicos, con la finalidad de asegurarnos de que el medicamento hace en el paciente lo que el prescriptor espera, pues está comprobado que los fármacos fallan, bien por incumplimiento del propio paciente (no los usa, infradosificación, sobredosificación), por interacciones farmacológicas (que pueden redundar en infra o sobredosificación de uno de ellos) o por la idiosincrasia del paciente, pues en todos los estudios aparecen individuos que no responden al tratamiento por su dotación genética (enzimática). También está comprobado que los fármacos producen efectos colaterales, a veces no deseados, a veces completamente inesperados, que en multitud de casos obligan al clínico a replantear la terapia farmacológica, llevando a suspender, cambiar o añadir nueva medicación al tratamiento del paciente.

El seguimiento del tratamiento farmacológico se puede realizar de manera sistemática desde una farmacia comunitaria, evitando duplicidades terapéuticas e interacciones medicamentosas, luchando contra el incumplimiento de la terapia, mejor dicho; promoviendo la adherencia del paciente al tratamiento, seleccionando de entre los remedios disponibles (sin necesidad de receta) el más adecuado en cada caso, y derivando a otros profesionales de la salud al paciente, cuando así sea preciso, pues son muchos los paciente que "bajan a la farmacia" antes de ir a su médico de cabecera, al entender que su padecimiento corresponde a un síndrome menor, y "con algo que me den se pasará".

Es también misión de la farmacia comunitaria distinguir entre señales de alarma y síndromes menores, perfeccionando el consejo farmacéutico, que es algo inherente a la farmacia mediterránea, una de las señas de identidad que nos distinga de la farmacia anglosajona.

La ley 16/1997 de 25 de Abril, de Regulación de Servicios de la Oficina de Farmacia, en su artículo 1, definición y funciones,



CONFERENCIAS

recoge que "se deben prestar los siguientes servicios básicos a la población:

...

5. La información y el seguimiento de los tratamientos farmacológicos a los pacientes.

6. La colaboración en el control del uso individualizado de los medicamentos, a fin de detectar las reacciones adversas que puedan producirse y notificarlas a los organismos responsables de la farmacovigilancia⁵.

Ambas misiones se solapan, pues al detectar una alteración en el estado de salud de un paciente, el farmacéutico se va a preguntar si es un problema relacionado con medicamentos:

¿Está tomando algún medicamento que no necesita?

¿Se está produciendo una ineffectividad? ¿Por una insuficiencia de dosis?

¿Está sufriendo una sobredosis? ¿O una reacción adversa?

En éste último caso, se notificará mediante tarjeta amarilla.

Bibliografía:

1. C.D. HEPLER, L.M. STRAND. Oportunidades y responsabilidades en la Atención Farmacéutica. Pharm Care Esp 1999;1:35-47
2. R.J. CIPOLLE, L.M. STRAND, P.C. MORLEY. Pharmaceutical Care Practice. New York: McGraw-Hill; 1998.
3. Panel de consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. Pharm Care Esp 1999;1:279-288.
4. M.J. FAUS, F. MARTINEZ-ROMERO, F. FERNANDEZ-LLIMÓS. Programa Dader de implantación del seguimiento farmacológico. (Adaptado) Granada 2000.
5. Cortes Españolas. Ley 16/1997, de 25 de abril, de Regulación de los Servicios de las oficinas de farmacia. BOE 1997; (100): 13450-13452.



CO4. Pharmacovigilance in UK community pharmacies.

Dr. Hazel K. Sinclair

Department of General Practice and Primary Care, University of Aberdeen, Foresterhil Health Centre, Westburn Road, Aberdeen, Scotland, UK AB25 2AY

Background

Despite the worldwide trend towards a wider availability of medicines to the general public without prescription, little is known about their safety when supplied over-the-counter (OTC). Drug safety is dependent on appropriate use (correctly indicated, not contraindicated and no drug interactions) and appropriate dosage. One of the problems of studying OTC medicines is customer recruitment and follow-up.

Method

Pilot work was done in Grampian, Scotland, using ibuprofen as a model, to test five methods of recruiting users of OTC medicines: method 1, insertion of recruitment questionnaire in the shop bag of eligible customers; method 2, explanation of study and request to complete a recruitment questionnaire out-with the pharmacy; method 3, explanation of study and completion of recruitment questionnaire in the pharmacy; method 4, explanation of study and completion of recruitment questionnaire in the pharmacy plus request to complete a seven-day diary; method 5, explanation of study and completion of a shortened postcard format of the recruitment questionnaire in the pharmacy. Eligible subjects were all users of any tablet or capsule form of ibuprofen (excluding compound products) purchased from the 61 participating community pharmacies, who were aged >17 years and able to give informed consent. Postal questionnaires at one week and two, six and 12 months after the index purchase monitored the follow-up rate, demography of users, drug usage, past medical history, concurrent medication, symptoms and health service utilisation.

Results

A total of 555 customers were recruited. Method 1 achieved a recruitment rate of 18%; method 2: 31%; method 3: 52%; met-

hod 4: 60%; and method 5: 67%. The overall follow-up rates were: 1 week: 81%; 2 months: 78%; 6 months: 70%; and 12 months: 67%; although there were important differences in the rates by method of recruitment. The majority, 75%, of the participants were female; mean age 43 years (range 18-84 years). 38% had purchased ibuprofen for a chronic condition. During the seven days after the index purchase, the recommended daily dose of OTC ibuprofen (1,200 mg) was exceeded by 35 (8%) customers on at least one day and the prescribed dose (2,400 mg) exceeded on five occasions; it was used by 15 customers (4%) with an active or past history of stomach or peptic ulcer, and 30 (7%) with an active or past history of asthma. 32% were still taking it at the end of the initial seven-day period and 38% used ibuprofen concurrently with another medicine. At six months, those who had used ibuprofen at some time since joining the study were more likely than non-users to have experienced at least one gastrointestinal symptom and to have experienced a skin condition during the past week. At 12 months, 83% had used any ibuprofen since their index purchase; 28% used it for more than eight weeks in total and 17% used it for more than 20 weeks in total. Users were more likely than non-users to have consulted a doctor in the past 12 months.

Conclusions

We have demonstrated the feasibility of recruiting, and following up long-term, users of OTC ibuprofen and identified evidence of contraindicated and excessive use of ibuprofen. Although OTC medicines are safe for the vast major of users, adverse events may occur in a small proportion of users. This could still translate into a large number of people affected given the huge number of users of OTC products each year. Pharmacovigilance studies of OTC medicines are needed to quantify this risk and to identify the minority of individuals potentially at risk of adverse events who should avoid these products.

CL1. Incidencia de reacciones adversas (RA) dosis dependientes e idiosincráticas en atención primaria: Estudio piloto.

Grupo de Estudio de Farmacovigilancia en Atención Primaria (M. González-Ruiz*, M. Y. Blanco, J. A. Armijo, A. Adalia, I. Cuartas, M. D. Terán, R. Colás, M. Martínez, I. Martín, L. A. García, F. J. Benito, P. Malpica, J. C. Álvarez, M. Castaño, E. Lara, A. Velasco, I. Cubián, M. F. Rodríguez, M. P. García, E. Regalado, J. G. Pinedo, O. Goffaux, J. Castillo, A. I. Macho, I. Pérez, J. Altozano, S. Rodríguez, M. T. Ruiz, E. J. Obregón, J. de Juan, J. A. Fernández).

Centro de Farmacovigilancia de Cantabria

Antecedentes y objetivos

Son escasos los estudios que comparan la incidencia de RA dosis-dependientes (tipo A) e idiosincráticas (tipo B) en atención primaria. Se ha estudiado la incidencia de RA tipo A y tipo B detectadas prospectivamente en 14 consultas de 4 centros de salud de la Comunidad Autónoma de Cantabria.

Métodos

Durante 15 días se recogieron mediante tarjetas amarillas (TA) modificadas todas las sospechas de RA motivo de consulta o detectadas en ella independientemente de la novedad del fármaco o de la gravedad o rareza de la reacción. En la TA se anotó también la opinión del médico sobre el tipo de RA (A o B), la relevancia para el paciente (grado en que alteraba su vida) y la actitud ante la RA (modificación o supresión del tratamiento, etc).

Resultados

De una población total de 27.212 habitantes se atendieron 6.673 pacientes y se recogieron 71 TA (1% de los pacientes atendidos), con una incidencia de 261 notificaciones por 100.000 habitantes y 15 días. Fueron motivo de consulta 40 y detectadas en la consulta 26. En 23 casos no alteró la vida del paciente, en 36 la alteró, en 2 la impidió y en 1 la puso en peli-

gro. En 3 casos se redujo la dosis, en 49 se suspendió el medicamento y en 4 se tomaron medidas especiales. Los médicos consideraron 14 RA de tipo A (en 1 se redujo la dosis y en 11 se suspendió la medicación), 33 de tipo B y no se pronunciaron en 23. Tras revisión por el Centro se consideraron 26 casos tipo A y 45 casos tipo B, con una tasa de 96 notificaciones de tipo A y 165 de tipo B por 100.000 habitantes y 15 días. Las RA tipo B fueron motivo de consulta con más frecuencia que las A (64% vs. 42%), pero no hubo diferencia en la relevancia para el paciente. Los grupos terapéuticos más implicados fueron cardiovascular (n=17), sistema nervioso (n=17), antiinfecciosos sistémicos (n=14) y aparato locomotor (n=12), destacando que el 100% de las reacciones a antiinfecciosos fueron de tipo B mientras que las del aparato locomotor fueron predominantemente tipo A. Los órganos o sistemas más afectados fueron gastrointestinal (n=50), piel y anejos (n=11) y sistema nervioso central (n=6).

Conclusiones

- Las RA tipo B fueron más frecuentes que las de tipo A.
- La frecuencia con que se suspendió la medicación contrasta con la levedad de las RA.
- La actitud ante las RA de tipo A fue similar a la de tipo B, ya que se optó por suspender la medicación más que por reducir la dosis.

CL2. Vacunas y la enfermedad por la variante de Creutzfeldt-Jacob.**M. J. Amorín, T. Cuchí, L. I. Gómez, M. Bartolomé**Departamento de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (Diputación General de Aragón).
Centro de Farmacovigilancia de Aragón.**Antecedentes**

La epidemia de encefalopatía espongiforme bovina (ESB) declarada en el Reino Unido en 1986 ha supuesto una convulsión social, económica y política. Desde el punto de vista de la salud pública esta epidemia ha sido origen de una nueva patología en el hombre conocida como "Enfermedad de la variante de Creutzfeldt-Jakob" (vCJD). Aunque sólo se ha producido un promedio de 10-15 casos anuales de vCJD desde su primera aparición en 1994, su magnitud y distribución geográfica no puede aún predecirse. Se ha barajado la posibilidad de que gran número de personas aparentemente sanas pueda estar incubando la enfermedad, adquirida a través de una transmisión iatrogénica: por instrumental médico contaminado, en la donación de órganos o transfusión de sangre o en la administración de vacunas (algunas vacunas emplean material bovino en su desarrollo y producción).

Objetivo

Realizar una revisión exhaustiva y sistemática de la evidencia científica disponible de la posible relación entre la vCJD y la administración de vacunas y de las medidas de prevención establecidas.

Métodos

Se ha realizado una búsqueda de los conocimientos científicos disponibles respecto a la relación entre vacunas y vCJD en los repertorios bibliográficos MEDLINE y EMBASE de 1994 a 2000. Para ello, se ha utilizado una estrategia de búsqueda libre en la que se han utilizado los descriptores vaccin* and Creutzfeldt-Jakob. Se ha revisado también las páginas web de la Food and Drugs Administration (URL: <http://www.fda.gov/cber/BSE/BSE.htm>) y de la Agencia Europea del Medicamento (URL: <http://www.emea.eu.int>). Por último, se ha consultado la revista Vaccine, de 1994 a 2000, como publicación periódica monográfica.

Resultados

Se han encontrado únicamente 10 artículos en los que se valore la posible relación entre la administración de vacunas y la transmisión del agente de la vCJD. En ninguno de ellos se ha establecido un vínculo epidemiológico entre ambos tanto cuando se estudiaban vacunas administradas a niños menores de 2 años, a niños de 12 a 15 o en adultos vacunados con la vacuna antirrábica obtenida de cerebro de oveja.

El teórico riesgo de transmisión ha lleva a que muchas agencias gubernamentales hayan adoptado diversas medidas de

salud pública para su prevención de transmisión del agente causante de la vCJD en los productos biológicos. Éstas han sido:

Medida adoptada	EMEA	FDA
Regulación del material bovino usado en las vacunas	1991-1992	
Uso de líneas celulares libres del agente de la ESB para la obtención de productos biológicos		1993
Los productos bovinos (excepto gelatina) usados en la fabricación de productos sanitarios deberán ser obtenidos de países libres de ESB		1993
Los fabricantes de productos regulados deberán adoptar medidas para asegurar que sus productos están libres del agente de la ESB		1996
Guía para minimizar el riesgo de transmisión de agentes de la ESB a través de productos médicos	1997	
Se retira el uso de gelatina* obtenida de países con ESB en material inyectable, de implantación o productos oftálmicos		1997
Evaluación del riesgo de uso de material bovino en o durante la fabricación de vacunas	2001	

* la gelatina está presente en algunas vacunas

A todo lo anterior hay que añadir la retirada y destrucción, en el año 2000, de un lote de vacuna antipoliomielítica oral en el Reino Unido fabricada con material bovino obtenido de ese país. Una situación similar se ha producido en Australia, aunque en este país no se ha procedido a la retirada de la vacuna argumentando el ínfimo riesgo de transmisión de la vCJD.

Conclusiones

La vacunación ha sido reconocida como una de las mayores intervenciones costo-efectivas en salud pública. Sin embargo, es conocido que ninguna vacuna es completamente segura y a medida que declina la incidencia de las enfermedades prevenibles gracias a la vacunación, aumenta la preocupación de la población acerca del riesgo asociado a su administración. No se dispone, hasta la fecha, de ninguna evidencia científica que ponga de manifiesto una relación causal entre la administración de vacunas y la vCJD. No obstante, no se deben descuidar las medidas de protección de la población y de reducción

de un posible riesgo, ya que aún son varias las características de este proceso pendientes de dilucidar. Cualquier efecto adverso relacionado con la administración de una vacuna que no es abordado con rapidez, eficacia y rigor científico por las autoridades de farmacovigilancia, puede llevar a una pérdida de confianza en los programas de vacunación, lo que podría traducirse en importantes consecuencias en la cobertura e incidencia de la enfermedad que se trata de prevenir. Por otro lado, los efectos adversos afectan a personas sanas, por lo que deberían ser rápidamente identificados para llevar a cabo una investigación adicional y a adoptar las medidas adecuadas. Finalmente, en relaciones como la valorada de difícil vigilancia y reducida información, las autoridades sanitarias y muy espe-

cialmente los profesionales que trabajan en farmacovigilancia deberían ser capaces de crear grupos de expertos "ad hoc" para monitorizar y evaluar apropiadamente la investigación empírica y metodológica en la que se relacione vacunas y efectos adversos.

Bibliografía

1. P. BROWN y cols. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution, and current concerns. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7: 1-17.
2. P. D. MINOR y cols. Vaccines and variant CJD. *Vaccine* 2000; 19: 409-410.

CL3. Rabdomiolisis e insuficiencia renal asociado a estatinas. Dos casos y revisión.

M. Amor, A. Iglesias, M. Martí, B. Cuña

Centro de Farmacovigilancia de Galicia. División de Farmacia e Productos Sanitarios. Servicio Galego de Saúde

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa ("estatinas") son un grupo terapéutico ampliamente utilizado. La miopatía es una reacción adversa (RAM) conocida de las "estatinas", cuya presentación clínica más grave es la rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda (IRA).

OBJETIVOS

- 1.- Descripción de dos casos graves de rabdomiolisis e IRA mioglobínica asociada a "estatinas".
- 2.- Propuestas de medidas preventivas para disminuir la incidencia y la gravedad de esta RAM.

CASOS

Presentamos dos casos similares y coincidentes de dos varones mayores de 60 años.

Caso 1: A.P.: Hipercolesterolemia. HTA. Trombosis venosa profunda. Medicación actual (dosis diaria; fecha de inicio): gemfibrocilo (900 mg; feb-00) cerivastatina (0,4 mg; ene-01), acenocumarol (s.c.; años) enalapril (20 mg; abr-00).

Caso 2: A.P.: Hipercolesterolemia. Diabetes M. tipo II. Insuficiencia cardíaca. Medicación actual: gemfibrocilo (900 mg; feb-98), cerivastatina (0,4 mg; dic-00), acenocumarol (s.c.;98), doxazosina, glibenclamida y digoxina.

Desde el inicio del tratamiento con cerivastatina, ambos presentaron síntomas de miopatía (mialgias y debilidad) de intensidad creciente que motivaron consulta en la que no se sospechó la RAM, instaurándose tratamiento con AINES.

Entre 4 y 6 días después de esta consulta, respectivamente, desarrollaron un cuadro caracterizado por grave deterioro del estado general, mialgias, debilidad muscular severa y oligoanuria que motiva su ingreso en UCI con los diagnósticos de rabdo-

miolisis severa e IRA mioglobínica. Análítica relevante al ingreso: Caso 1: CPK 286.000 U/L, creatinina 5,8 mg/dL, K 8,2 mEq/L. Caso 2: CPK 31.575 U/L, creatinina 7.1 mg/dL y K 7.7 mEq/L.

Rebieron tratamiento intensivo y hemodiálisis durante semanas, con una evolución favorable y recuperación completa sin secuelas.

REVISION Y RECOMENDACIONES

La incidencia de rabdomiolisis e IRA en ensayos clínicos de "estatinas" en monoterapia es < 0,1%. En la práctica clínica, como demuestran los casos notificados en FEDRA y los publicados en la literatura revisada¹, ésta se ve incrementada por interacción con medicamentos que compiten por la vía metabólica (CYP3A4) (tabla 1a), o por potenciación con medicamentos o situaciones clínicas (tabla 1b y 2), como sucedió en los casos presentados.

1 **FEDRA®:** "estatinas" +(rabdomiolisis) 36 notif.; +(IRA) 35 notif.; +(rabdomiolisis+IRA): 9 casos

MEDLINE®: MESH: (rhabdomyolysis, drug-induced, hydroxymethylglutaryl transferasa, cholesterol): 74 casos.

Recomendaciones:

- 1.- Los profesionales sanitarios, ante la presentación de síntomas de miopatía y/o elevación de la CPK superior a tres veces el rango de referencia, deben sospechar y retirar inmediatamente la medicación.
- 2.- Los pacientes a tratamiento con "estatinas", deben ser informados e instruidos para comunicar a su médico la aparición de mialgias y/o debilidad muscular.
- 3.- Debe evaluarse el balance beneficio-riesgo de la asociación de "estatinas" con otros medicamentos que puedan interactuar con su metabolismo. En caso necesario, debe ajustarse la dosis ó utilizar "estatinas" con vías metabólicas alternativas.
- 4.- En presencia de condiciones clínicas agudas que predispongan a desarrollar rabdomiolisis, es recomendable la suspensión temporal del tratamiento con "estatinas".

Medicamentos (tabla 1)		Situaciones clínicas (tabla 2)	
Interacción (a)	Potenciación (b)	Agudas	Crónicas
Ciclosporina(**)	Fibratos (**)		
Acido nicotínico(**)	Alcohol	Traumatismos- Cirugía mayor (*)	Insuficiencia renal crónica(**)
Macrólidos(**)	Colchicina	Isquemia muscular. Shock, Sepsis (*)	Miopatías (*)
Antifúngicos azoles(**)	Corticoides, diclofenac	Ejercicios violentos	Infección VIH
Nefazodona(*)	Heroína	Daño eléctrico	
Mibefradil(*)	Isoniazida	Hipertermia	
Warfarina(*)	Zidovudina	Algunas infecciones	
Verapamil y Diltiazem	Antipalúdicos	Anomalías electrolíticas	
Quinupristin-Dalfopristin	Azatioprina, Citarabina		
Inhibidores de la proteasa VIH	Acido aminocaproico		

** Numerosos casos bien descritos. *Pocos casos



CL4. Efectos adversos cardiovasculares de los triptanes.

A. Sánchez, A. del Pino, E. Vera, A. Carvajal, J. García del Pozo

Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid. Agencia Española del Medicamento

Antecedentes

La migraña afecta principalmente a mujeres en el periodo activo de la vida. Sumatriptán y análogos (naratriptán, rizatriptán y zolmitriptán) son antimigrañosos ampliamente utilizados en los ataques agudos para el alivio del dolor. Estos fármacos producen vasoconstricción en los vasos sanguíneos intracra-neales estimulando selectivamente los receptores 5HT_{1B/D}. La presencia de estos receptores en las arterias coronarias hace que estos fármacos pueden interaccionar a ese nivel y presentar efectos adversos cardiovasculares potencialmente graves que conviene considerar. El objetivo del presente estudio ha sido estimar la incidencia notificada de efectos adversos cardiovasculares asociados a los triptanes en la población general española.

Material y Método

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos comunicadas para los triptanes hasta 1999. Se seleccionaron aquellas que contenían algún signo o síntoma cardiovascular (síncope, dolor -torácico, precordial, subesternal-, angor, palpitaciones, taquicardia, rubefacción, trastorno vascular, bradicardia e hiper/hipotensión arterial). La información sobre el consumo de fármacos se

obtuvo a partir de las recetas facturadas con cargo a la Seguridad Social. La incidencia se calculó asumiendo una distribución de Poisson.

Resultados

Se identificaron 82 notificaciones con 180 reacciones adversas (76% mujeres, 22% hombres); 33 notificaciones (40%) fueron cardiovasculares. La mayoría de estas reacciones cardiovasculares fueron leves (48,5%) y moderadas (48,5%). Tan solo se encontró una reacción grave (3%) y ninguna mortal. En cuanto a las vías de administración implicadas, la vía oral fue la que apareció en un mayor número de ocasiones (61%), seguida de la vía subcutánea (36%) y de la intranasal (3%). La incidencia de casos de reacciones adversas notificadas por 100.000 dosis diarias definidas de triptanes fue de 0,82 (0,56-1,15).

Conclusiones

Aunque la incidencia detectada de RAM cardiovasculares por triptanes pudiera parecer baja, la elevada tasa de infranotificación (un caso por cada 1.000) indicaría que la incidencia real es pues, mucho mayor. Debe considerarse, igualmente, el importante incremento que la utilización de estos fármacos ha experimentado durante los últimos años en España lo que haría que el número absoluto de casos tuviera relevancia sanitaria.

Mesa de Trabajo

• *Optimización del tratamiento farmacológico en el ámbito hospitalario: la farmacovigilancia como indicador de calidad* •



MODERADOR: Carmelo Aguirre

CONFERENCIAS

- CO6. **La consulta farmacoterapéutica como fuente para detectar y prevenir reacciones adversas.**
Consuelo Pedrós y Antonia Agustí
- CO7. **Papel del CMBDH en farmacovigilancia.**
Ventajas y limitaciones de una herramienta infrautilizada. *Jaime Torelló*
- CO8. **Sistemas expertos informáticos para la prevención de reacciones adversas.**
Núria Corominas y Carlos Codina
- CO9. **Uso de bases de datos de resultados de análisis clínicos y la unidosis: Objetivo, la prevención de reacciones adversas.** *María José Martínez-Bengoechea*

COMUNICACIONES LIBRES

- CL5. **Reacciones adversas medicamentosas en un servicio de urgencias hospitalario.** *J. A. Montañés, M. J. Benavides, N. Blanco, A. B. Escoar, E. González Espallargas, M. J. Jiménez Meléndez, A. Lobo Escolar. Zaragoza.*
- CL6. **Utilidad de la aplicación GRD en la detección de los reintegros hospitalarios asociados a reacciones adversas a medicamentos en un hospital terciario.** *A. Matarranz, M. García, C. Aguirre. Galdakao.*
- CL7. **Detección y notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) en un Hospital de traumatología.** *J. Poquet, M. Rovira, M. Morales, J. Comellas. San Cugat del Vallés.*
- CL8. **Detección de reacciones adversas a medicamentos en el medio hospitalario a través de los diagnósticos de alta.** *R. Huarte, L. Enciso, B. Echávarri. Alcañiz.*

CO6. La consulta terapéutica como fuente para detectar y prevenir reacciones adversas a medicamentos en el ámbito hospitalario.

Consuelo Pedrós y Antonia Agustí

Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

En la última década el volumen de información médica ha ido aumentando de forma exponencial y se calcula que en la actualidad se duplica cada 19 años, de tal manera que durante la vida profesional de un médico, se multiplica por 16¹. En esta línea, los fármacos no son una excepción, ya que se produce una incorporación constante de nuevos principios activos al mercado farmacéutico. Al médico le es difícil poderse mantener al día. Según los autores de un estudio diseñado para identificar las necesidades de información de los médicos generalistas norteamericanos, el clínico se siente sobrepasado por el volumen de novedades y a menudo no sabe cómo encontrarlas ni cómo valorarlas. En este contexto, es necesario remarcar que, como concluían los mismos autores, la gestión de la información científica es una habilidad poco enseñada en la formación de pre o postgrado².

Por otra parte, se ha documentado que los profesionales sanitarios perciben una importante necesidad de información en su práctica habitual.^{2,3} Así, se ha calculado que en el transcurso de cada visita clínica típica, el médico se plantea al menos una pregunta que requiere información factual para la toma de decisiones. En la mayoría de los casos, esta pregunta tiene relación con la terapéutica, a veces es compleja y a menudo, sobretodo si el médico trabaja solo, la pregunta no encuentra respuesta; podría tenerla pero sería necesario dedicar un tiempo no siempre disponible³.

A estos hechos es necesario añadir que a menudo no es fácil encontrar unas fuentes de información adecuadas ya que los libros de texto pierden actualidad con rapidez, los artículos de las revistas médicas suelen ser poco útiles para tomar directamente decisiones clínicas a partir de sus resultados y la mayoría de los sistemas informatizados facilitan una información parcial y poco evaluada³. A la práctica médica actual le falta una infraestructura informativa que conecte de forma rigurosa y eficiente a los que producen, evalúan y archivan los conocimientos médicos con los que los necesitan aplicar de una manera adecuada⁴.

Ahora bien, la transferencia de la información científica a la práctica asistencial habitual no es sencilla. A pesar del éxito y la difusión de la medicina basada en pruebas⁵, la información disponible sobre los problemas de los pacientes que se encuentran en la práctica médica habitual a menudo es escasa o inexistente, debido a que las pruebas se basan en estudios con una validez externa limitada^{6,7}.

Para resolver estos problemas se han propuesto diferentes tipos de soluciones que pasan por atender las demandas de

los profesionales sanitarios en lo referente a información sobre medicamentos e individualización de los tratamientos⁴.

La Fundación Instituto Catalán de Farmacología (FICF) fue creada en 1998. Es una institución de carácter no lucrativo, asociada al Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Vall d'Hebron y a la Unidad de Farmacología del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad Autónoma de Barcelona. Su objetivo fundacional es promover la prescripción racional de los medicamentos y la utilización efectiva y eficiente de los medios terapéuticos. Las actividades encaminadas a cumplir estos objetivos se estructuran en tres campos principales (las actividades de servicio, la docencia y la investigación) y se desarrollan en diferentes ámbitos (el Hospital Vall d'Hebron; los centros del dispositivo de atención primaria de salud dependientes del Instituto Catalán de la Salud; la Universidad Autónoma de Barcelona; Ministerios de Salud y otras instituciones; y la red DURG-Latinoamérica).

Además de la farmacovigilancia, las actividades de servicio incluyen un área fundamental que es la información sobre medicamentos y terapéutica a través, entre otros, del servicio de Consulta Terapéutica. Las actividades de docencia en Farmacología Clínica y Terapéutica, y Farmacoepidemiología abarcan tanto el pre como el postgrado. Las de investigación se desarrollan sobre todo en el campo de la farmacoepidemiología, incluyendo, entre otras actividades y estudios, el programa de Tarjeta Amarilla.

Las actividades del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Vall d'Hebron tienen como objetivo la utilización óptima de los recursos terapéuticos. La prestación del servicio de Consulta Terapéutica^{8,9}, así como el mantenimiento de un programa de Farmacovigilancia Hospitalaria (FVH) en el Hospital General¹⁰⁻¹², tienen como propósito la consecución de dicho objetivo. Inicialmente, el servicio de Consulta Terapéutica se prestaba fundamentalmente a los profesionales sanitarios de nuestro hospital pero posteriormente se ha ido ampliando a otros centros hospitalarios y de atención primaria de Cataluña.

El programa de FVH pretende detectar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que motivan una utilización de recursos sanitarios en el ámbito del Hospital General Vall d'Hebron. Se viene realizando desde la creación del Servicio de Farmacología Clínica, en 1984, y centra su actividad en la identificación de los efectos indeseados que son motivo de atención en el Servicio de Urgencias, requieren ingreso hospitalario, o tienen lugar durante la estancia hospitalaria de los pacientes.

Los casos de sospecha de RAM que cuentan con un método de identificación más sistematizado son aquellos que motivan ingreso hospitalario^{11,12}. A tal efecto, se realiza diariamente

CONFERENCIAS

una revisión del listado de diagnósticos de ingreso de los pacientes hospitalizados durante el día anterior, buscando aquellos susceptibles de ser RAM e incluidos en una lista cerrada de enfermedades o síndromes seleccionados.

Por lo que respecta a las RAM que motivan asistencia médica en el Servicio de Urgencias pero no requieren ingreso hospitalario, así como en el caso de las RAM intrahospitalarias, no se realiza una identificación sistemática, sino que se reciben a través de la notificación espontánea por parte de los clínicos de nuestro hospital. En este punto es donde la identificación de sospechas de RAM a través del Servicio de Consulta Terapéutica cobra mayor importancia.

Entre otros factores, la presión asistencial a la que se ven sometidos los clínicos limita la notificación espontánea de las sospechas de RAM. Sin embargo, ante estos mismos casos de pacientes concretos, con mucha frecuencia se recurre a la solicitud de información sobre reacciones adversas a través de una interconsulta al Servicio de Farmacología Clínica. De esta manera, los casos de pacientes hospitalizados en los que una sospecha de RAM origina una consulta terapéutica son identificados e incorporados al programa de FVH.

En todas las sospechas de RAM identificadas, se completa la información referente a la enfermedad actual y a los medicamentos tomados antes y durante la estancia hospitalaria, a partir de la historia clínica, del médico responsable o del propio paciente. Así mismo, se recoge toda la información necesaria para la evaluación de la asociación causal: antecedentes patológicos y factores de riesgo; exploraciones complementarias practicadas que apoyen o descarten la existencia de causas alternativas diferentes de los medicamentos; efecto de la retirada del fármaco o fármacos sospechosos; y, en su caso, efecto de una eventual reexposición. Los pacientes son seguidos en su evolución hasta el desenlace definitivo de la reacción adversa o hasta el alta hospitalaria. Se evalúan la relación de causalidad y la gravedad, se codifica la información y se incorpora a la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Dejando al margen los aspectos derivados del impacto que las RAM en el medio hospitalario puedan tener sobre el consumo de recursos sanitarios o sobre los indicadores de calidad de la prestación asistencial, desde el punto de vista de los sistemas de farmacovigilancia postcomercialización, las RAM que pueden observarse en el ámbito hospitalario resultan especialmente interesantes. La relevancia de las que requieren asistencia médica urgente y, sobretodo, de aquellas que motivan ingreso hospitalario, deriva principalmente de su gravedad. El máximo interés de las RAM intrahospitalarias está en relación con que determinados medicamentos son de uso exclusivamente hospitalario. Por otra parte, es importante señalar tanto el grado de documentación como la calidad de la información que acostumbra a estar disponible para la evaluación de la relación de causalidad en estos casos de sospecha de RAM¹³.

En nuestro hospital, el promedio de casos de sospecha de RAM que identifica el programa de FVH está en torno a los 150 anuales. Un 24% son pacientes que han requerido atención en el Servicio de Urgencias, un 55% han ingresado como conse-

cuencia de la RAM, y un 21% son pacientes que presentan una RAM durante su estancia hospitalaria.

En los últimos años, el promedio anual de consultas que atiende el servicio de Consulta Terapéutica ha aumentado hasta alcanzar unas 750 anuales. Un 19% de ellas (142) proceden del Hospital General Vall d'Hebron. En casi dos terceras partes de las consultas procedentes de nuestro hospital (62,7%; 89), se solicitaba información en referencia a un problema terapéutico en un paciente concreto y, en la mayoría de los casos (70 de 89), la temática consultada era efectos indeseados.

Cabe destacar que, en los dos últimos años, un 12% de las sospechas de RAM incorporadas al programa de FVH fueron identificadas a través de consulta terapéuticas realizadas al Servicio de Farmacología Clínica. Se trata de casos de RAM que motivaron ingreso y de RAM intrahospitalarias. Por tanto, la respuesta a consultas terapéuticas sobre reacciones adversas en pacientes concretos se muestra como un método útil para la identificación de RAM.

En ocasiones, ante la sospecha de que un acontecimiento clínico observado en un paciente concreto pueda ser en realidad una reacción adversa a alguno de los medicamentos que está recibiendo, la información solicitada se puede referir a:

- plausibilidad biológica o conocimiento previo de dicha reacción adversa en relación al uso de un medicamento concreto;
- valoración de la relación de causalidad entre la reacción adversa y los fármacos que está tomando el paciente;
- recomendaciones en cuanto a retiradas de tratamientos que se crea que pueden tener una implicación causal y alternativas terapéuticas;
- orientación en lo referente a la evolución clínica, al pronóstico y al tratamiento de la reacción adversa.

Por otra parte, en otras ocasiones la consulta terapéutica se realiza con el fin de prevenir reacciones adversas en pacientes concretos. Algunos ejemplos son los siguientes:

- en un paciente con antecedentes de haber presentado efectos indeseados con el mismo medicamento que requeriría para tratar la enfermedad actual, o con algún otro del mismo grupo, se solicita una valoración del caso y se pide una opinión sobre la conveniencia de utilizar dicho fármaco o sobre la existencia de una alternativa terapéutica;
- en un paciente con enfermedades concomitantes que incrementan el riesgo de un determinado efecto adverso asociado a un medicamento, se solicita una opinión sobre las precauciones necesarias para evitar la aparición de reacciones adversas.

Así pues, la prestación del servicio de Consulta Terapéutica a los clínicos de nuestro hospital contribuye no sólo a la identificación de casos de sospecha de RAM, sino también a la prevención de efectos indeseados y a la individualización de los tratamientos de acuerdo con la medicina basada en pruebas.

CONCLUSIONES

Los programas de farmacovigilancia desarrollados en el ámbito hospitalario permiten la identificación de reacciones



CONFERENCIAS

adversas graves y/o asociadas al uso de medicamentos de uso restringido, y pueden contribuir a la generación de señales. En este sentido, para un Servicio de Farmacología Clínica es esencial contemplar la Consulta Terapéutica como una fuente de identificación de sospechas de RAM, puesto que a través suyo se pueden detectar casos que podrían no ser recogidos por un sistema basado exclusivamente en la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios.

Por otra parte, en nuestro medio la Consulta Terapéutica es un producto de información sobre medicamentos y terapéutica cuya utilidad se concreta, en muchas ocasiones, en la prevención de RAM en pacientes concretos mediante la individualización de los tratamientos, la consideración de los posibles factores de riesgo, contraindicaciones o interacciones medicamentosas, y, en definitiva, la aplicación de la medicina basada en pruebas.

Bibliografía

1. WYATT J. Uses and sources of medical knowledge. *Lancet* 1991; 338: 1368-72.
2. WILLIAMSON J. W., GERMAN P. S., WEISS R., SKINNER E. A., BOWES F. Health science information management and continuing education of physicians. A survey of US primary care practitioners and their opinion leaders. *Ann Intern Med* 1989; 110: 151-160.
3. SMITH R. What clinical information do doctors need? *BMJ* 1996; 313: 1062-1067.
4. WEED LL. New connections between medical knowledge and patient care. *BMJ* 1997; 315: 231-235.
5. GUERRA ROMERO L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 377-382.
6. LAPORTE J. R., TOGNONI G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: LAPORTE J. R., TOGNONI G., editores. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat 1993; 1-24.
7. ROANCIANOI F., TOGNONI G. The health service as a laboratory. *Lancet* 1996; 348: 169-170.
8. RODRIGUEZ C., ARNAU J. M., VIDAL X., LAPORTE J. R. Therapeutic consultation: a necessary adjunct to independent drug information. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 46-50.
9. ARNAU J. M., LAPORTE J. R. La consulta terapéutica: farmacología clínica, puesta al día de los conocimientos e individualización de los tratamientos. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 417-418.
10. ARNAU J. M., CAMPS A., CURULL V., MUÑIZ R., LAPORTE J. R. Programa de detección de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. Métodos y resultados de la fase piloto. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 433-437.
11. ARMADANS L., CARNÉ X., LAPORTE J. R. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Método y resultados. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 124-127.
12. IBAÑEZ L., LAPORTE J. R., CARNÉ X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Safety* 1991; 6: 450-459.
13. LAPORTE J. R. Farmacovigilancia en el hospital. En: LAPORTE J. R., TOGNONI G., editores. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat 1993; 219-231.

CO7. Papel del CMBDH en farmacovigilancia. Ventajas y limitaciones de una herramienta infrautilizada.

Dr. Jaime Torelló Iserte

Centro Andaluz de Farmacovigilancia

¿Qué es el CMBDH?

Para poder medir la producción de los servicios sanitarios es necesario disponer de la información médica de todos los pacientes tratados y además es imprescindible que esa información sea homogénea y manejable. Para conseguir estos dos objetivos, en la década de los 70 se implantó en EE.UU. el Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización (CMBDH): un conjunto de variables obtenidas en el momento del alta que recoge datos administrativos, clínicos demográficos y proporcionan datos sobre el paciente, su entorno, la institución que lo atiende y su proceso asistencial. En Europa en 1.982, se llega a un consenso respecto al menor número de variables a recoger. En España, en Diciembre de 1.987, el Consejo Interterritorial de Salud acordó establecer un CMBDH y en 1.993 se regula el informe clínico de alta Hospitalaria y el CMBDH en Andalucía.

El CMBDH representa en definitiva, aquella información básica cuya necesidad es común para diferentes usuarios (clínicos, epidemiólogos, etc...). Las variables de carácter médico (diagnóstico principal, otros diagnósticos, procedimiento quirúrgico-obstétrico y otros procedimientos diagnósticos-terapéuticos), son las que tiene mayor interés para ser utilizadas como instrumento en la evaluación de la actividad médica y todas ellas se codifican según la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-9)¹.

Entre las 22 variables (48 campos) que consta la CMBDH, se encuentran algunas de mayor interés por su potenciales aplicaciones en farmacovigilancia. La identificación del paciente, permitirá validar o completar la información en la historia clínica o interrelacionarla con los fármacos empleados durante la estancia hospitalaria (sistema de dosis unitaria). El diagnóstico principal (motivo de ingreso hospitalario) y hasta un máximo de 9 diagnósticos patológicos (que no son el principal y que coexisten con el mismo en el momento del ingreso, o que se desarrollan a lo largo de la estancia hospitalaria o que influyen en la duración de la misma o en el tratamiento administrado) posibilitan la identificación de los casos de la patología iatrogénica objeto de estudio o la selección de cohortes, en función de cual sea el diseño más adecuado a la investigación. Por último, existe una variable que registra la causa externa que ha provocado el diagnóstico principal o los otros diagnósticos. Siempre se utiliza como clasificación complementaria al diagnóstico principal y a los otros diagnósticos; según el rango de valores E930-E949.9¹ podremos conocer el subgrupo terapéutico que ha ocasionado el efecto adverso (a las dosis habituales en terapéutica).

Objetivos del programa de la OMS y escenario actual

Los tres objetivos principales del programa internacional de farmacovigilancia de la OMS son la identificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) desconocidas y/o graves y/o por fármacos de reciente comercialización. En un análisis realizado en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV) sobre la calidad de la notificación según el origen asistencial y profesional de la misma, se observó que la proporción de notificaciones poco conocidas o desconocidas, se situaba en torno al 16-21% para todos los profesionales sanitarios². En cuanto a la proporción de notificaciones de medicamentos de reciente comercialización, si bien no se ha cuantificado, parece existir una importante sensibilidad a su notificación. Así, durante los primeros 16 meses de comercialización de rofecoxib se han comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) 317 tarjetas amarillas (TA), lo que supone el 5,3% del total de notificaciones espontáneas para cualquier fármaco, durante dicho período. Probablemente, ello guarde relación con la concienciación que existe de ello, entre los profesionales de atención primaria (en el 97% de las notificaciones espontáneas de rofecoxib el origen fue extrahospitalario). Sin embargo, la proporción de notificación de RAM graves según criterios de la Unión Europea (UE) es baja. En efecto, en un análisis de las primeras 1.467 TA (2.597 RAM) notificadas al CAFV, se constató una marcada infranotificación (20-40 veces inferior a la incidencia según bibliografía de referencia) para determinadas RAM de especial interés clínico-epidemiológico como agranulocitosis, anemia aplásica, hemorragia gastrointestinal o shock anafiláctico³. Con los datos actuales tanto del SEFV como del CAFV (Figura 1), podemos comprobar dicha infranotificación de RAM graves, como consecuencia de la escasa notificación de origen hospitalario.

Posibles utilidades del CMBDH en Farmacovigilancia

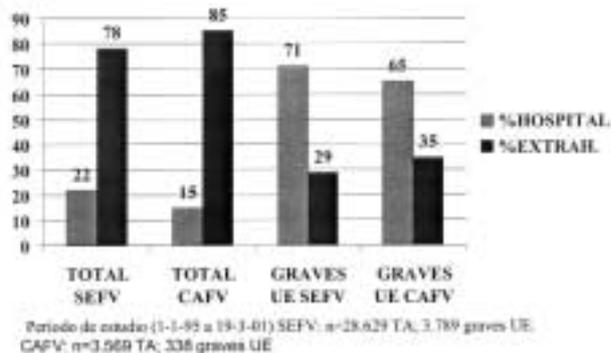
1) Aumentar el número de notificaciones graves registradas en FEDRA*

El método CMBDH permite identificar que alrededor de un 1% de los ingresos hospitalarios son causados por una RAM^{4,5}, mientras que los artículos de revisión cifran en un 3-6% la incidencia de ingresos por dicho motivo⁶. No obstante, no cabe duda que el aprovechamiento de esta fuente de información, incluso aunque fuera haciendo un uso selectivo de la misma, incrementaría notablemente el número de RAM graves de y

(* Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA) es la base de datos del SEFV).

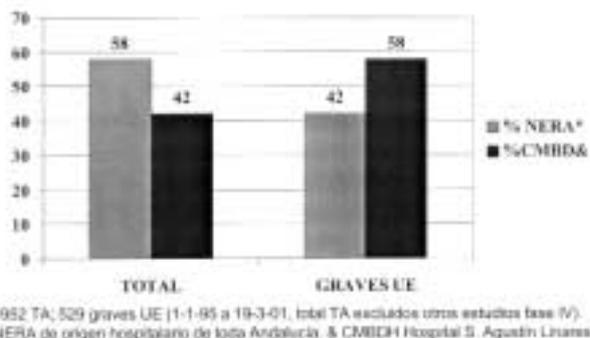
CONFERENCIAS

Figura 1. Comparación notificaciones espontáneas según origen asistencial



FEDRA. Para ilustrar lo ostensible que podría ser este aumento, basta con observar que durante el período de unos 6 años, los casos de RAM notificados a través del sistema CMBDH por un hospital comarcal (H. San Agustín de Linares) supusieron el 58% de total de RAM graves UE de origen hospitalario de Andalucía (excluidos otros estudios fase IV) (Figura 2).

Figura 2. Notificaciones de origen hospitalario en Andalucía. CMBDH versus NERA



representó el 11,4% del total de RAM graves UE registradas en el SEFV a partir de NERA de origen hospitalario comunicadas durante el mismo período.

Con ello se dispondría de mucha más información sobre las RAM que tienen más repercusión en términos de salud pública, y así podría corregirse al menos parcialmente el "déficit" del SEFV respecto al registro de RAM graves.

En todo caso, el CMBDH tendría un carácter complementario respecto a la NERA de hospitales que debería seguir promovándose. Así, en un análisis comparativo (CMBDH vs NERA de hospital) sobre las características de las notificaciones recibidas en el CAFV durante los últimos 6 años, se observa que el sistema CMBDH proporciona un mayor porcentaje de RAM graves UE (a expensas de las que motivaron ingreso hospitalario) y que éstas se comunicaron con mayor rapidez; mientras que entre las precedentes de NERA de hospitales había una mayor proporción de RAM que requirieron atención en S. de Urgencias hospitalarios o que supusieron prolongación de la estancia hospitalaria, así como de RAM poco conocidas o desconocidas (Tabla 1). En cuanto al tipo de RAM y fármacos implicados, señalar que en las notificaciones de CMBDH existía una mayor proporción de RAM digestivas, fundamentalmente a expensas de hemorragia gastrointestinal asociada a AINE, analgésicos no narcóticos y antiagregantes plaquetarios (Tablas 2 y 3), mientras que se recibió un mayor porcentaje de RAM cutáneas, hepáticas y neuropsiquiátricas, entre otras, a través de NERA de hospital, siendo el grupo farmacológico más frecuentemente implicado el de los antiinfecciosos (Tabla 2 y 3). Es preciso matizar que los resultados de algunas de estas características. Por ejemplo, la proporción de antineoplásicos, puede diferir según las características asistenciales de los centros hospitalarios. Así, en el hospital de Linares, las RAM secundarias a antineoplásicos e inmunosupresores fueron escasas, mientras que en el CMBDH del conjunto de hospitales de Andalucía en el año 1999, fueron la causa más frecuente (n=1.864; 28,3%) de codificación de RAM. Esta heterogeneidad, según característica asistencial del centro hospitalario, deberá por tanto tenerse en cuenta en el análisis de los resultados obtenidos mediante este método.

Tabla 1. Análisis comparativo CMBDH y NERA hospitalaria según objetivos OMS/ UE

Criterio	CMBDH		NERA hospital		PD (IC95%)	POR (IC95%)
	n	%	n	%		
<i>a) Gravedad</i>						
Graves UE	308	76,4	221	40,3	36,2 (30,3-42,0)	4,8 (3,6-6,4)
Mortales	12	3,0	17	3,1	n.s.	n.s.
D. asistencial:						
Ingreso	286	88,5	158	60,5	28,0 (21,1-34,9)	5,0 (3,3-7,7)
Prolongación	23	7,1	51	19,5	12,4 (6,9-18,0)	3,2 (1,9-5,3)
Urgencias hosp.	10	3,1	39	14,9	11,8 (7,1-16,6)	5,5 (1,7-11,3)
<i>b) Inesperadas</i>	5	6,3	13	23,2	17,0 (4,7-29,2)	4,5 (1,5-13,6)
<i>c) Tiempo de notificación</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>MD (IC95%)</i>	<i>SED</i>
	61,3	42,3	120,3	198,4	59 (39,1-79)	10,2

CMBDH: Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización; NERA: Notificación espontánea de reacciones adversas. Inesperadas: RAM poco conocidas o desconocidas (análisis limitado al año 2000). Tiempo de notificación (días): Fecha entrada en el CAFV- fecha inicio RAM. PD: Diferencia de prevalencia "notificada"; POR: Razón de odds de prevalencia "notificada"; MD: diferencia de medias; SED: Error estándar de la diferencia.

Tabla 2. Análisis comparativo CMBD y NERA hospitalaria según distribución de la RAM por órganos y sistemas*

Criterio	CMBDH		NERA hospital		PD (IC95%)	POR (IC95%)
	n	%	n	%		
Digestivas	254	48,2	107	11,3	36,9 (32,2-41,7)	7,3 (5,6-9,5)
CV global	41	7,8	60	6,3	n.s.	n.s.
Alt. del ritmo	31	5,9	27	2,8	3,0 (0,8-5,3)	2,1 (1,3-3,6)
Hematológicas	24	4,6	66	6,9	n.s.	n.s.
Hepáticas	12	2,3	76	8,0	5,7 (3,6-7,9)	3,7 (2,0-6,9)
Cutáneas	44	8,3	172	18,1	9,8 (6,4-13,2)	2,4 (1,7-3,4)
Neuropsiquiát.	49	9,3	164	17,3	8,0 (4,5-11,4)	2,0 (1,5-2,9)
Respiratorias	9	1,7	40	4,2	2,5 (0,8-4,2)	2,5 (1,2-5,3)
Ap. Urinario	6	1,1	35	3,7	2,6 (1,0-4,1)	3,3 (1,4-8,0)

* Se han excluido las generales y las que tenían un escaso número de efectivos

Tabla 3. Análisis comparativo CMBD y NERA hospitalaria según distribución de los fármacos según clasificación ATC*

Criterio	CMBDH		NERA hospital		PD (IC95%)	POR (IC95%)
	n	%	n	%		
Digestivo-Met..	15	3,6	72	10,6	6,9 (4,0-9,8)	3,1 (1,8-5,5)**
Sangre	29	7,1	35	5,1	n.s.	n.s.
Antiangregantes	14	3,4	8	1,2		3,0 (1,2-7,1)
Cardiovascular	41	10,0	72	10,6	n.s.	n.s.
Antiinfecciosos	69	16,8	179	26,2	9,5 (4,6-14,4)	1,8 (1,3-2,4)
Antineoplásicos	3	0,7	31	4,5	3,8 (2,1-5,6)	6,5 (2,0-21,3)
Ap. Locomotor	110	26,8	53	7,8	19 (14,3-23,7)	4,3 (3,0-6,2)
S. Nervioso	99	24,1	144	21,1	n.s.	n.s.
Analgésicos N. N	63	15,3	44	6,5	8,9 (4,9-12,8)	2,6 (1,8-3,9)
Varios	3	0,7	18	2,6	1,9 (0,5-3,4)	3,7 (1,1-12,6)

* Se han excluido las generales y las que tenían un escaso número de efectivos. **Diferencia estadísticamente significativa a expensas de los antiulcerosos.

2ª) Identificación/Generación de señales

Si bien las consultas semiespecíficas de la CMBDH (cruzando diagnósticos de interés con causa externa "efecto adverso de la medicación" arrojan tal como se ha expuesto, sobretudo RAM conocidas, el CMBDH también permite realizar consultas más sensibles (p.e. identificar una patología con independencia de que conste o no como causa externa una RAM). Si a partir de dicha búsqueda, se procede a una revisión sistemática retrospectiva de las historias clínicas, pueden encontrarse asociaciones fármaco-reacción desconocidas, en cuyo caso deberían ponerse en marcha los diversos procedimientos para la generación y/o cuantificación de señales elaborados recientemente por el SEFV.

3ª) Amplificación de señales y estimación de incidencia

Cuando se detecta en el SEFV una posible nueva señal, con objeto de poder amplificarla o de efectuar de forma ágil una aproximación sobre la incidencia de la misma, puede ser de gran utilidad la identificación de potenciales casos mediante el CMBDH, para proceder de forma sistemática a la revisión de las correspondientes historias clínicas. Esta metodología puede ser aplicable a diferentes circunstancias.

a) Fármaco de uso extrahospitalario que se asocia a patología grave que requiere ingreso hospitalario

A partir de la supervisión de las historias clínicas de hepatitis no víricas seleccionadas mediante el CMBDH en 1997, se identificaron los pacientes expuestos a ebrotidina; al conocer la población de referencia del hospital, y disponer del número de prescripciones de ebrotidina realizadas en el Área hospitalaria durante dicho período, pudo estimarse una incidencia de ingresos por hepatitis asociadas a ebrotidina en el Área hospitalaria Virgen del Rocío del orden de 15-24/104 prescripciones o de 5-7/1.000 usuarios⁷.

En el momento de escribir esta ponencia se ha suscitado la posibilidad de realizar un estudio para estimar la incidencia de rabiomiolisis asociadas al uso de estatinas solas o en combinación con gemfibrozilo.

b) Fármaco de uso hospitalario que induce RAM intrahospitalaria

A partir de la supervisión de las historias clínicas con diagnóstico de coagulopatía obstétrica en el CMBDH en 1998, se identificaron los casos expuestos a dinoprostona; al conocer el número de partos y el consumo de dinoprostona durante dicho período, pudo estimarse una incidencia de CID asociada a dinoprostona en el Hospital Maternal Virgen del Rocío del

CONFERENCIAS

orden de 1,78-3,56/1.000 partos en las expuestas y de 0,14-0,16/1.000 partos en las no expuestas⁷.

4) Realización de estudios fase IV

La CMBDH se codifica una vez el paciente ha sido dado de alta, por tanto sea cual sea el diseño del estudio que podamos plantearnos, éste tendrá una carácter retrospectivo y por tanto limitante, particularmente en cuanto a la exposición a los fármacos preingreso. No obstante, este método puede ser de gran utilidad en diversas situaciones.

A partir de las estimaciones de CID posparto y de la prevalencia de uso de dinoprostona descritas en el apartado 3), se pudo calcular el tamaño de la muestra necesario (y dada la baja incidencia de la CID) planificar un estudio multicéntrico de casos y controles retrospectivo de base hospitalaria*, así como seleccionar los hospitales que tuvieron un mayor número de casos durante el período de estudio (1996-1998). Los datos centralizados en el Ministerio de Sanidad permitieron, precisamente a partir del CMBDH, una identificación nominal de las pacientes con CID y de los hospitales que tuvieron un mayor número de casos durante el período de estudio.

Por el contrario, en caso de una RAM de elevada frecuencia (pero con largo período de latencia) asociada a fármacos con importante prevalencia de uso, podríamos diseñar un estudio de cohortes (retrospectivo o ambispectivo) para investigar si determinados corticoides tienen una mayor incidencia de cataratas que otros**.

Dado que la mayoría de hospitales tienen también informatizados los diagnósticos que motivan el ingreso hospitalario desde que éste se produce, a partir de esta información se han desarrollado distintos programas específicos de farmacovigilancia: supervisión sistemática de una selección de diagnósticos de ingreso⁸ o de patologías raras como agranulocitosis, S. de Stevens-Johnson, S. de Lyell con un diseño caso-población⁹. En este tipo de estudios realizados a partir de todos los casos incidentes se consigue obtener una anamnesis farmacológica completa y consiguiente mayor calidad de información, si bien son más costosos de llevar a cabo.

* Estudio actualmente en fase de recogida de datos, coordinado por la Agencia Española del Medicamento, Centro Andaluz de Farmacovigilancia y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

** Estudio en fase de diseño (Hospital Universitario Virgen del Rocío)

5) Evaluación económica de los ingresos hospitalarios por RAM

En un estudio hospitalario que se llevó a cabo en 1999 usando la aplicación Explo GRD y el código 995.2 (CIE-9) se identificaron todos los pacientes que tenían una RAM como diagnóstico en su informe de alta. Se calculó el coste de cada caso, multiplicando el peso asignado para cada grupo relacionado de diagnóstico (GRD) por el coste atribuido al servicio. Se calculó un coste medio por paciente de 319.522 ptas., y se obtuvieron costes según patología yatrogénica¹⁰. Este tipo de estudios permite estimar el coste que generan los ingresos por RAM, si tenemos en cuenta que la incidencia de ingresos por esta causa es del 3-6%. Además, para determinadas RAM como la hemorragia gastrointestinal (que es la más frecuente), dado que se conocen los riesgos relativos de los distintos AINE,

pueden hacerse estimaciones sobre la proporción de los ingresos (y costes) potencialmente evitables, en caso de haberse prescrito fármacos alternativos más seguros (10). Este tipo de estudios, deberían alentar a los gestores sanitarios a promover el desarrollo de la farmacovigilancia y de los estudios farmacoeconómicos.

6) Otras aplicaciones

Las aplicaciones derivadas de la interrelación entre CMBDH y los sistemas informatizados de los programas de dosis unitaria, se exponen de forma monográfica en otras ponencias de estas Jornadas.

A partir de la selección de determinadas patologías mediante CMBDH, pueden planificarse estudios de utilización de medicamentos (indicación-prescripción).

Por último, dado que el sistema CMBDH permite conocer que RAM suponen una mayor incidencia de ingresos hospitalarios o prolongación de la estancia hospitalaria, se muestra también como una herramienta útil para planificar (y evaluar el impacto) de estudios de intervención de tipo educativo que tienen como objetivo intentar prevenir cierto tipo de RAM¹¹.

Ventajas del CMBDH

1. Permite estudiar tanto causas de ingreso hospitalario como RAM intrahospitalarias.
2. Proporciona una primera aproximación a la magnitud del riesgo, más precisa que la obtenida a partir de FEDRA y ESPES.
3. Es de especial utilidad cuando se necesita disponer precozmente de estimaciones de incidencia (p.e. RAM graves por fármacos de reciente comercialización con alternativas terapéuticas...).
4. El CMBDH es un sistema homologado a nivel regional y nacional que permite disponer de información uniforme y comparable entre los diferentes hospitales.
5. Su eficiencia aumenta cuanto mayor es la especificidad de los diagnósticos; y, en el estudio de RAM intrahospitalarias si se dispone del sistema unidosis.
6. Facilita el cálculo del tamaño de la muestra y permite orientar el diseño de estudios epidemiológicos "ad hoc".

Limitaciones del CMBDH

1. Menor precisión que los estudios caso control o caso población, en los que los casos se identifican prospectivamente.
2. Cuando se estudian RAM que causan ingreso hospitalario por fármacos con importante automedicación, los datos de consumo del Área deben complementarse con datos IMS.
3. Aunque pueden validarse los Dx del CMBDH, es un método menos sensible para detectar exposiciones a fármacos previas al ingreso que la realización de encuestas dirigidas al paciente, a partir de todos los casos incidentes.

CONFERENCIAS

4. Escaso rendimiento en caso de patologías muy prevalentes, en particular cuando se trata de diagnósticos inespecíficos o de improbable origen yatrogénico.

Reflexiones sobre el CMBDH

Las RAM que causan ingreso o prolongación de estancia hospitalaria son las que tienen mayor impacto sanitario (y económico), sin embargo existe una marcada infranotificación de las mismas por la baja participación de la mayoría de profesionales de hospital. En este contexto, además de promover la notificación espontánea de RAM graves, tanto desde atención primaria como sobretodo desde el ámbito hospitalario, debería rentabilizarse el CMBDH como fuente de información de RAM graves. Según datos CMBDH de todos los hospitales públicos de Andalucía durante 1999 se registraron 6.630 casos codificados como causa externa RAM, mientras que el número total de notificaciones producidas en 1999 que constan en FEDRA, por cualquier método, gravedad y origen profesional fue de 5.496. Es evidente, que esta ingente cantidad de información desbordaría la actividad de cualquier Centro Autonómico de Farmacovigilancia. Por tanto, desde una perspectiva pragmática, podemos concluir que la CMBDH es una herramienta infrautilizada que precisa de un análisis pormenorizado, sobre su posible rendimiento y efectividad*. Probablemente, lo más razonable sería hacer un uso selectivo, en función de las prioridades que se estimen oportunas. En cualquier caso, no parece muy eficiente seguir abrumados codificando una elevada proporción de RAM leves y conocidas, mientras "cerca del despacho" tenemos casos de S. de Lyell, que se "pierden" por no ser notificados espontáneamente.

En definitiva, pensamos que el CMBDH puede tener una gran utilidad tanto como fuente de información de calidad (aumento del porcentaje en FEDRA de RAM graves y bien documentadas), como en el proceso de amplificación y manejo de señales, de estimación de incidencias y planificación de estudios fase IV. Para ello, es necesaria no sólo la implicación de los Centros de Farmacovigilancia, sino contar con la inapreciable colaboración de los distintos Servicios que puedan estar interesados como los de Farmacia Hospitalaria, Farmacología Clínica o Documentación Clínica.

* Proyecto de investigación del CAFV en proceso de diseño.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9 MC, 1999.
2. TORELLO J., MAIQUEZ P., MERINO M. N., JIMÉNEZ M. C., CASTILLO J. R. Quality of the adverse drug reactions (ADR) notification according to health professional and environment care source. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*, 1996; 18 (Suppl. C): 60.
3. TORELLO J., CASTILLO J. R., LAINEZ M^a M., GARCIA M., ARIAS A. Reacciones adversas a medicamentos notificadas por los médicos de atención primaria de Andalucía. Análisis de la infranotificación. *Aten Primaria* 1994; 13: 307-311.
4. FERNANDEZ MARTINEZ G., CANTAL SANCHEZ M. T., MORA MORA M. A. Rendimiento de los métodos de detección de reacciones adversas a medicamentos en un Hospital. II Jornadas de Farmacovigilancia, Zaragoza 25-26 mayo 2001.
5. Servicio de Documentación Clínica Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Consulta base de datos CMBDH 1999.
6. EINARSON T. R. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacotheor* 1993; 27: 832-840.
7. TORELLO J., MERINO N., JIMENEZ PLATA M. C., JIMENEZ MARTIN C. M., MENGIBAR A., CASTILLO J. R. Propuesta metodológica para mejorar las estimaciones de incidencia desarrolladas a partir de la notificación espontánea. Utilidad práctica. Libro de Abstracts, I Jornadas de Farmacovigilancia Medicamentos y Seguridad, Sevilla 24-25 marzo 2000: 163-164.
8. ARMADANS L., CARNÉ X., LAPORTE J. R. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Método y Resultados. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 124-127.
9. CAPELLA D., LAPORTE J. R., VIDAL X., WIHOLM E., BEGAUD B., LANGMAN M. J. S., RAWLINS M. European network for the case-population surveillance or rare diseases (Euronet). A prospective feasibility study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 299-302.
10. AGUIRRE C., AYANI I., PERAL J., GARCIA M., PALENZUELA R., RODRIGUEZ J. M. Uso de la aplicación GRD en el cálculo del coste de los ingresos hospitalarios causados por reacciones adversas a medicamentos. Libro de Abstracts, V Jornadas de gestión y evaluación de costes sanitarios, Bilbao 8-10 noviembre del 2000: 52.
11. MAY F. W. et al. Outcomes of an educational-outreach service for community medical practitioners: non-steroidal antiinflammatory drugs. *Medical Journal of Australia*, 1999: 170: 471-474.

CO8. Sistemas expertos informáticos para la prevención de reacciones adversas.

Núria Corominas. Carlos Codina

Servicio de Farmacia Hospital Clínic. Barcelona

Consideramos un sistema experto (SE) aquel que logra llevar a cabo o ayuda en la toma de una decisión¹. Si bien no se especifica en esta definición el que un SE tenga que estar informatizado, cabe esperar que el aumento en la capacidad tecnológica de los ordenadores unido al grado de informatización de las instituciones médicas determinen que si lo esté. Según Ball y Douglas², la informática en la asistencia sanitaria, no es más que la generación siguiente a los sistemas de información tradicionales. En este sentido, los SE han sido clasificados en el nivel superior, de una jerarquía de cuatro, como aplicaciones informáticas muy avanzadas³. Un SE trabaja con disciplinas que aceptan cierto grado de incertidumbre y cuyo conocimiento está incrementándose día a día. Así pues, las reglas en las que se basa un SE están cambiando constantemente lo que supone una labor muy importante en cuanto a su mantenimiento. Por ejemplo, un sistema experto designado a anticipar interacciones que puedan ocasionar reacciones adversas debe tratar con una lista cambiante de medicación, niveles clínicos y situaciones clínicas determinadas.

Un SE ideal en el hospital sería aquel que, en tiempo real, tuviera acceso a cualquier dato disponible del paciente, con el propósito de asesorar en el momento en que la situación crítica fuera detectada. En la práctica clínica, estos sistemas han sido implementados como soporte en decisiones diagnósticas y/o terapéuticas y también en el ámbito de la medicina preventiva. La literatura describe diversos ejemplos de SE siendo algunos de ellos una clara muestra de lo que la tecnología es capaz de conseguir^{1,4-6}.

Es sabido que las reacciones adversas (RA), con una incidencia de un 10.9% en pacientes hospitalizados⁹, conllevan a situaciones críticas para el paciente como aumento de la morbi-mortalidad, prolongación de la estancia hospitalaria además de incrementar los costes sanitarios¹⁰. Con el objetivo de mejorar la detección, identificación y prevención de las RA se han diseñado e implementado, en el ámbito hospitalario, diversos SE¹¹⁻¹³. Un ejemplo de ello lo constituye el programa desarrollado en el hospital LDS de Salt Lake City, Utah, que incrementó en más de 60 veces la detección y comunicación de las RA con respecto al sistema tradicional (notificación voluntaria). Este sistema utilizó para la detección de RA, una serie de "señales" que incluían, entre otras, la supresión repentina de la medicación, la disminución de la dosis, la administración de antidotos y algunos resultados analíticos anormales¹¹. Un SE constituye una medida excelente para la prevención de las RA ya que se trata de una gran base de datos que integra toda la información disponible del paciente siendo capaz de analizarla. Esto es, al introducir una prescripción médica en el ordenador, el sistema la examina y "avisa" si existen problemas poten-

ciales relacionados con interacciones o dosis incorrectas. El hospital LDS de Salt Lake City ha desarrollado e implementado un SE denominado HELP que incluye, entre otras aplicaciones, un programa de apoyo en la toma de decisiones en el manejo de antibióticos para el uso profiláctico, empírico y terapéutico. Tras siete años de experiencia con este programa, Pestotnik y colaboradores, comunicaron una reducción del 30% de las RA asociadas al uso de antibióticos¹⁴. Evans y colaboradores realizaron una valoración de una versión posterior, más avanzada de este programa. En esta evaluación el sistema ofrecía, en tiempo real, toda la información detallada y más reciente del paciente (datos de admisión, analíticas, información quirúrgica, placas de torax, antecedentes, alergias, informes microbiológicos etc.), al mismo tiempo que la interpretaba para recomendar la necesidad o no de un tratamiento antiinfeccioso. Tras un año de implementación, en una unidad de cuidados intensivos y en comparación con un período previo de no intervención, este sistema redujo significativamente el uso de fármacos contraindicados en pacientes alérgicos, las sobredosificaciones relativas y las reacciones adversas, estas últimas en un porcentaje superior al 70%⁷.

En nuestro hospital, durante el año 95, tuvimos la oportunidad de utilizar el SE Medisource® versión 2.1 (Multum Information Services Inc., Denver, EE.UU.) y valorar su impacto en cuanto a la dosificación de fármacos y el coste⁵. El sistema actúa de forma individualizada a partir de la selección de un medicamento de acuerdo con su indicación. Este programa es capaz de relacionar la información que contiene (proveniente de más de 60.000 citas bibliográficas) con las características individuales del paciente (edad, peso, altura, sexo, función renal y existencia o no de enfermedad hepática) de forma que recomienda dosis, detecta interacciones de medicamentos, advierte de posibles efectos adversos, realiza recomendaciones en caso de embarazo y lactancia y sugiere tratamientos alternativos especificando sus costes. El sistema permite asimismo, obtener información farmacológica suplementaria de cada uno de los medicamentos prescritos (mecanismo de acción, indicaciones aprobadas por la FDA, farmacocinética, efectos adversos, etc.). Al valorar esta experiencia observamos que Medisource detectó un 7.3% de sobredosificaciones relativas y un 27.3% de interacciones sobre un total de 6308 fármacos prescritos.

Los SE, no exentos de limitaciones, entre ellas su coste, constituyen una herramienta eficaz tanto en la detección como en la prevención de RA principalmente por dos motivos: con un mínimo consumo de tiempo, proveen al clínico de una información muy valiosa y minimizan situaciones de riesgo poten-

**C O N F E R E N C I A S**

cial para el paciente, al margen de constituir un elemento de un importante valor docente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- MORRELL R., WASILAUSKAS B., WINSLOW R. Expert Systems. Am J Hosp Pharm 1994;S12022- 30.
- 2.- BALL M. J., DOUGLAS J. V. Healthcare informatics. Healthc Inf 1990;7:37-8.
- 3.- FELKEY B. G. Am J Health System Pharm 1997; 54: 274-280.
- 4.- HARRISON J. H., RAINEY P. Identification of Patients for pharmacologic review by computer analysis of clinical laboratory drug concentrations data. Am J Clin Pathol 1995; 103: 710-7.
- 5.- CODINA C., COROMINAS N., ROCA M. et al. Estudio comparativo de la aplicación de un sistema experto en la prescripción de medicamentos. Med Clin (Barc) 1997; 109: 538-541.
- 6.- GARDNER R. M., PRYOR T. A., WARNER H. R. The HELP hospital information system: update 1998.
- 7.- EVANS R. S., PESTOTNIK S. L., CLASSEN D. C. et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. N Engl J Med 1998; 338: 232-8.
- 8.- PAYNE T. Computer decision support systems. Chest 2000; 118: 47S-52S.
- 9.- LAZAROU J., POMERANZ B. H., COREY P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-1205.
- 10.- CLASSEN D. C., PESTOTNIK S. L., EVANS R. S. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997; 277: 301-06.
- 11.- CLASSEN D. C., PESTOTNIK S. L., EVANS R. S. et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. JAMA 1991; 266: 2847-51.
- 12.- EVANS R. S., PESTOTNIK S. L., CLASSEN D. C. et al. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. Ann Pharmacother 1994; 28: 523-7.
- 13.- RASCHKE R. A., GOLLIARE B., WUNDERLICH T. A. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events. JAMA 1998; 280: 1317-20.
- 14.- PESTOTNIK S. L., CLASSEN D. C., EVANS S. et al. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. Ann Intern Med 1996; 124: 884-890.

CO9. Uso de bases de datos de resultados de análisis clínicos y la unidosis: objetivo, la prevención de reacciones adversas.

María José Martínez-Bengoechea

Servicio de Farmacia. Hospital de Galdakao. Vizcaya

Bases legales

Ley 25/1990 del Medicamento, artículo 91.2. Para lograr el uso racional de los medicamentos, los servicios de farmacia hospitalaria realizarán las siguientes funciones:

- b) Establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos, tomar las medidas para garantizar su correcta administración...
- c) Formar parte de comisiones... para la selección y evaluación científica de los medicamentos y de su empleo.
- d) Establecer un servicio de información de medicamentos..., un sistema de farmacovigilancia intrahospitalaria, estudios de utilización de medicamentos, farmacocinética clínica.
- h) Realizar cuantas funciones puedan redundar en un mejor uso y control de los medicamentos.

Funciones c) a h) en colaboración con farmacología clínica y demás unidades o servicios clínicos del hospital.

Descripción del centro

El hospital de Galdakao (HG), es el hospital de referencia para la atención especializada de la comarca interior de Vizcaya, dando cobertura a una población de 300.000 habitantes. La distribución de medicamentos en dosis unitarias está implantada en 360 de 370 (97,3%) camas de hospitalización, quedando excluidas UCI y Reanimación. Todas las órdenes médicas de tratamiento farmacológico se informatizan en farmacia. Tenemos acceso en tiempo real a la historia clínica informatizada del paciente, incluyendo datos de laboratorio e informes al alta de los diversos episodios de cada paciente.

El Centro Vasco de Farmacovigilancia se encuentra ubicado en nuestro hospital.

Uso racional del medicamento.

Calidad de la farmacoterapia.

Para asegurar la calidad de la farmacoterapia en nuestro hospital, en el servicio de farmacia del HG empleamos el sistema de prevención, detección precoz y corrección de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) descrito en la figura 1.

Este método permite seguir la calidad de la farmacoterapia, tener un historial farmacológico del paciente, hacer estudios de farmacoepidemiología y farmacovigilancia, evaluaciones económicas y, a nivel de gestión, obtener el coste farmacológico por proceso.

Diariamente, de lunes a viernes, se cruzan datos de unidosis, admisión, laboratorio y documentación (CMBD). Se obtienen listados que sirven de apoyo a las actividades que realiza diariamente el farmacéutico clínico:

- Cálculo del aclaramiento de creatinina teórico de todos los pacientes ingresados ayer. Comunicar al médico responsable de los pacientes que tienen aclaramiento de creatinina (ClCr) < 50 mL/min para que lo tenga en cuenta a la hora de prescribir. Objetivo: prevención de PRM (el 42% son debidos a no tener en cuenta peso y función renal del paciente a la hora de prescribir, según Classen (1).
- Aviso de que el paciente tiene la función hepática alterada para que lo tengan en cuenta al prescribir y reduzcan la dosis ó aumenten el intervalo posológico
- Aviso a respiratorio de que un paciente ingresado ayer es candidato a vacuna antineumocócica (integración en vías clínicas).
- Seguimiento de fármacos sometidos a especial control. Ejemplos:
 - tioridazina y arritmias
 - doxazosina produce más ICC, ictus e ingresos que hipotensores clásicos
 - cisaprida y arritmias
- Detección de interacciones de importancia clínica
- Aviso de duración excesiva de tratamientos (ej: aminoglucósidos)
- Fármacos contraindicados
- Indicación no tratada (ej: paciente anciano anticoagulado, al que se le pauta AINE sin protector gástrico)
- Indicación no autorizada
- Detección de tratamientos duplicados. Para ello, sacamos listados de tratamientos de pacientes que tienen dos ó más medicamentos de un mismo grupo terapéutico. Ejemplo: paciente asmático que ingresa por urgencias y le ponen salbutamol sin suspenderle el formoterol que trae de casa.
- Ajuste de dosis de medicamentos en insuficiencia renal y hepática. Para ello, el laboratorio nos transfiere diariamente por correo electrónico datos de la última semana. Mediante macros de excel y access sacamos los listados. Las macros incluyen cálculo del ClCr y fórmulas poblacionales de predicción de niveles de digoxina.
- Predicción de niveles sanguíneos de fármacos (digoxina, vancomicina, aminoglucósidos). Se usan fórmulas de excel ó el programa PKS" (bayesiano).
- Seguimiento de fármacos que producen hiperpotasemia u otras alteraciones electrolíticas. Se cruzan datos de fármacos que producen hiperpotasemia (unidosis) en pacientes que tienen hiper ó hipopotasemia (laboratorio).
- Aviso de fármacos que alteran pruebas analíticas ante un paciente con dichas pruebas analíticas alteradas.
- Seguimiento de fármacos alertantes de efecto adversos. Farmacovigilancia. Se sacan listados de pacientes a los que se ha prescrito fármacos alertantes de efecto adverso (corticoides IV ó tópicos, adrenalina, antihistamínicos, resinas de

CONFERENCIAS

cambio iónico, fitomenadiona, protamina, loperamida, flumazenilo, dantroleno, diazepam IV, fenitoina IV, naloxona, acetilcisteína antídoto) y se revisa la orden médica del paciente para ver si el fármaco se ha empleado para tratar un efecto adverso. Se sube a la planta para ver la historia si los datos de la farmacia no son suficientes. Se genera tarjeta amarilla y/o se llama al Centro de Farmacovigilancia si procede.

- Seguimiento de pacientes que son alérgicos. El CMBD nos transfiere datos de pacientes que tienen un código de diagnóstico CIE-9-MC de alergia (V140-V149) ó de efecto adverso a un fármaco (E9952, E9300-E9499). Además, transferimos los datos de unidosis donde metemos diariamente las alergias que aparecen en la hoja de tratamiento farmacológico. Se miran todos los días los pacientes que son alérgicos para ver si se han prescrito un fármaco al que puede ser alérgico. Se avisa a la planta si procede.
- Paso temprano de vía parenteral a oral (terapia secuencial). Se filtran los pacientes que están usando la vía oral y la parenteral a la vez. Se genera informe si procede
- Farmacocinética. Laboratorio analiza. Farmacia informa. Fórmulas de excel y programa PKS"
- Seguimiento de fármacos restringidos. Ejemplo
 - antibióticos restringidos
 - posología de omeprazol intravenoso
- Discordancias entre la prescripción y los criterios de utilización de medicamentos, protocolos ó vías clínicas existentes en el hospital.
- Concordancia entre antibioterapia y cultivos microbiológicos. De laboratorio nos transfieren por correo electrónico los resultados de los cultivos microbiológicos de los últimos diez días: microorganismos y los antibióticos a los que son sensibles. Lo cotejamos con el listado de pacientes que reciben antibióticos. Revisamos lo siguiente:
 - Si está siendo tratado con un antibiótico al que no es sensible el microorganismo.
 - Si está siendo tratado con un antibiótico de reserva de forma no justificada
 - Si tiene un microorganismo y no está siendo tratado
 - Si está siendo tratado con dos antibióticos de espectros solapados (duplicidades no justificadas)
 - Si la dosis es incorrecta según su función renal y hepática
 - Si se puede emplear un tratamiento igual de eficaz pero más económico

Resultados de las intervenciones farmacéuticas en el HG

1.- Detección sistemática de PRM año 2000

Camas con unidosis	360
Episodios unidosis (orden dada de baja cuenta nuevo episodio)	30.988
Pacientes unidosis (historias distintas)	12.550
Nº órdenes médicas informatizadas (medicamento-dosis-frecuencia-vía-duración)	168.065

Detección sistemática de problemas relacionados con la medicación (PRM)

Informes ajuste de dosis en insuficiencia renal (ClCr < 50mL/min)	2.578
Inf. Potasio y fármacos que alteran potasio (164), dosis omeprazol IV (158), alertas (83), duplicaciones (81), varios (22)	508
Inf. Vacuna antineumocócica (vía neumonía)	1.794
Inf. Alergias y fármacos alertantes	33
Inf. Antibióticos versus cultivos	85
Inf. Terapia secuencial (paso temprano a vía oral)	77

2.- Monitorización de alergias y fármacos alertantes de posible efecto adverso.

En los cuatro primeros meses de funcionamiento del programa (Nov 2000-Feb 2001) se introdujeron en la base de datos 366 pacientes con alergias o efectos adversos a medicamentos. Se enviaron 70 informes: 27 al Centro de Farmacovigilancia por sospechas de efecto adverso y 43 al médico responsable por prescripción de un fármaco al que el paciente era alérgico o había tenido una reacción anteriormente. De estas últimas en 16 ocasiones (37,5%) se suspendió el fármaco implicado, en 8 casos (18,6%) el paciente fue dado de alta o el dato se perdió y en los 19 restantes (44,2%) no se suspendió el fármaco. De estas últimas 12 (63,1%) eran alergias dudosas, 1 (5,3%) era una alergia descartada, 3 (15,8%) eran posibilidades de reacción cruzada y otras 3 (15,8%) eran casos de intolerancia a AINES.

3.- Ahorro directo en medicamentos.

- Año 1997. **Control del uso de omeprazol intravenoso** para adaptar su posología a la ficha técnica (1 ampolla = 20 mg IV cada 24h). Intervención: Carta a cada médico que prescribe 20 mg IV c/12h ó 20 mg IV c/8h. Resultado comparando 7 meses antes y 7 meses después de la intervención: Ahorro de 2.548.000 pesetas a PVL, 4.129.000 ptas a PVP en siete meses de intervención.
- Año 2000. **Ajuste de dosis de fármacos en insuficiencia renal. Ahorros directos por reducción de dosis.** La reducción de dosis de 9 antibióticos tras el informe de farmacia supuso un ahorro directo a la farmacia de 1.018.886 pesetas. (Tabla 1).

Tabla 1. Ahorros por disminución de la dosis de nueve antibióticos en pacientes con función renal disminuida.

ANTIBIÓTICO	Nº de informes	Nº de cambios	Ahorro por cambio (ptas.)	Ahorro total (ptas.)
AMOXICILINA				
-CLAVULANICO *	249	126	2056	259067
AZTREONAM	6	2	7324	14648
CEFEPIMA	12	7	17787	106723
CEFTAZIDIMA	9	4	7064	28255
IMIPENEM	22	5	14189	70944
MEROPENEM	22	7	19033	133228

CONFERENCIAS

PIPERACILINA				
-TAZOBACTAM	25	9	16540	148862
TEICOPLANINA	17	6	32555	195331
CLARITROMICINA	27	13	4756	61828
TOTAL	389	179 (46%)	121304	1018886

4.- Ahorros indirectos

- **Ajuste de dosis de fármacos en insuficiencia renal. Estancias evitadas, muertes evitadas.** En Galdakao, el 8% de los pacientes que ingresaron en 1999 era candidato a ajuste de dosis en insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 50 mL/min). Se monitorizaron 86 medicamentos distintos. Según Classen (1), el 42% de los acontecimientos adversos a medicamentos (AAM) por errores del sistema de seguridad en el circuito del medicamento, son debidos a no tener en cuenta el peso y la función renal del paciente al prescribir, otro 4,6% se debe a interacciones, 1,5% a alergias conocidas, 1% a errores de medicación. Estimaron 2,43 AAM por cada 100 admisiones, una diferencia absoluta de mortalidad con controles de un 2% y una prolongación de la estancia de 3,3 días. Por otra parte Bates et al. (2) estimaron que un 5% de pacientes sufren AAM durante su hospitalización con una prolongación de la estancia de 4,6 días.

En la figura 2 se presenta una estimación de los ahorros por evitar prolongaciones de estancias al prevenir PRM. Los cálculos simplificados para cualquier hospital serían:

Admisiones anuales x coste estancia x 0,03368 = ahorro anual según Classen

Admisiones anuales x coste estancia x 0,04695 = ahorro anual según Bates

En la figura 3 se presenta una estimación de los ahorros a la sociedad por evitar exceso de mortalidad al prevenir PRM debidos a no tener en cuenta el peso y la función renal del paciente al prescribir. Los cálculos simplificados para cualquier hospital serían:

0,0023852 x admisiones anuales = AV años de vida ganados según Classen.

Asumiendo que la calidad de vida en ancianos es 0,8, que la sociedad está dispuesta a pagar 50.000 dólares por año de vida ajustado por calidad (AVAC), como se cita en numerosas publicaciones de la literatura médica sobre economía de la salud, y que un dólar USA vale 200 pesetas resultaría:

AV x 8.000.000 = pesetas anuales ahorradas a la sociedad al evitar exceso de mortalidad por PRM

BIBLIOGRAFÍA

1.- CLASSEN D. C., PESTOTNIK S. L., EVANS R. S., LLOYD J. F., BURKE J. P. Adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997; 277: 301-6.

2.- BATES D. W., SPELL N., CULLEN D. J., BURDICK E., LAIRD N., PETERSEN L. A., SMALL S. D., SWEITZER B. J., LEAPE L. L. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997; 277: 307-311.



Figura 1. - Método de detección sistemática de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) en el Hospital de Galdakao.

Aproximación al beneficio de la intervención farmacéutica en IR. Muertes evitadas

- 2,43 AAM/100 admisiones x 18.965 admisiones (1999 en IR) = 461 AAM₁₀₀ en 1999
- Suponiendo que las sufren distintos pacientes
- 461 x 2% (según mortalidad según Classen) = 9,22 muertes evitadas
- 0,22 x 0,42 = 3,87 muertes evitadas (el 42% eran por error excesivo para el peso y la función renal estimada del paciente)
- 3,87 muertes evitadas x 33,5% (según Bates) = 9,77 personas más vivas 19 años
- 3,87 muertes evitadas x 66,5% (según Bates) = 12,95 personas más vivas 12 años
- **45,2 años de vida ganados**
- 45,2 años x 0,8 (calidad de vida en ancianos) = 36,2 AVAC
- 36,2 años x 80.000 (coste de pagar un año de vida) = \$1.810.000 x 200 pesetas
- **362 millones ptas. ahorrados a la sociedad en 1999**

Aproximación al beneficio de la intervención farmacéutica en IR. Estancias evitadas

- 2,43 AAM/100 admisiones x 18.965 admisiones (1999 en IR) = 461 AAM en 1999
- 461 x 3,3 (según Classen) = 1.521 días de estancia extra cada AAM = 1.521 días de estancia debidos a AAM (1,121 días por según Bates)
- 1.521 x 0,42 = 639 estancias evitadas (el 42% eran por dosis excesiva para el peso y la función renal estimada del paciente)
- 639 x 57.857 Coste estancia HG 1999 = **37 millones** (según Bates) pesetas potencialmente ahorradas al hospital en el año 1999 (**BENEFICIO**) con esta intervención, que supone 2-4 horas diarias de farmacéutico (**COSTE**).

AAM = acontecimiento adverso a medicamentos

Figura 2. Estimación de los ahorros al hospital por evitar prolongaciones de estancias al prevenir PRM debidos a no tener en cuenta el peso y la función renal del paciente al prescribir.

Figura 3. Estimación de los ahorros a la sociedad por evitar exceso de mortalidad al prevenir PRM debidos a no tener en cuenta el peso y la función renal del paciente al prescribir. AAM, acontecimientos adversos por medicamentos, H, hombres; M, mujeres; AVAC, años de vida ganados ajustados por calidad.

CL5. Reacciones adversas medicamentosas en un Servicio de Urgencias hospitalario.

J. A. Montañés Magallón, M. J. Benavides Moraz, N. Blanco López, A. B. Escobar Oliva, E. González Espallargas, M. J. Jiménez Meléndez, A. Lobo Escolar

Unidad Docente Medicina Familiar y Comunitaria, Área III. Hospital Clínico Universitario y Centro de Salud «Delicias-Sur», Zaragoza

Objetivos

Determinar la incidencia y distribución por: sexo, edad, día de la semana y fase lunar de reacciones adversas medicamentosas detectadas en un Servicio de Urgencias de un Hospital de tercer nivel.

Métodos

Muestra: (n=981) pacientes atendidos de forma consecutiva por los siete investigadores durante sus guardias en el Servicio de Urgencias de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Periodo: del 1 de Noviembre del 2000 al 31 de Enero del 2001. Instrumentos: se recogieron los datos mediante la tarjeta de "Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a un Medicamento" del Centro de Farmacovigilancia Aragonés.

Resultados

Del total de 981 individuos atendidos, 31 pacientes (el 3.2% del total) presentaron Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM), sin existir diferencias significativas por sexos: el 3.3% de los varones y el 3% de las mujeres. Por estratos de edad, la incidencia de RAM fue significativamente mayor en los grupos de 14-17 años (6.9%) y de 65-74 años (5.8%), siendo en los

demás: 18-29 años: 1.7%, 30-44 años: 2.4%, 45-64 años: 3.3% y mayores de 74 años: 2.4%. Por día de la semana las mayores incidencias se objetivaron en Lunes (5.8%), Viernes (5.8%) y Jueves (4.2%) y las menores en Martes (0.6%) y Sábado (1.4%). En la Fase de Luna Menguante se evidenció una significativamente mayor incidencia de RAM (6.4%), seguida de Fase de Luna Llena (3.3%), Creciente (2.4%) y Nueva (1.8%). El grupo farmacológico más frecuentemente implicado fue el de los AINEs (25.8% de las RAM), y después, en orden de frecuencias: Diuréticos (12.9%), Acenocumarol (9.7%), Antibióticos (9.7%) y Antidepresivos (6.4%).

Conclusiones

1) Un importante porcentaje de los pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias Hospitalarios presentan Reacciones Adversas Medicamentosas, por lo que habrá que tenerlas muy en cuenta en nuestra práctica habitual. 2) La incidencia de Reacciones Adversas Medicamentosas objetivada en nuestra investigación, así como la distribución por sexo, edad y grupo farmacológico responsable, son similares a las demostradas en otros estudios españoles. 3) En nuestra opinión, los trabajos prospectivos son los más adecuados para el estudio de la auténtica magnitud de las Reacciones Adversas Medicamentosas.

CL6. Utilidad de la aplicación GRD en la detección de los reingresos hospitalarios asociados a reacciones adversas a medicamentos en un hospital terciario.

A. Matarranz¹, M. García², C. Aguirre²

¹ Hospital de Cruces. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

² Centro de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao

Antecedentes y objetivos

El reingreso hospitalario tras el alta es un problema común e importante de salud que afecta al 17-47% de los pacientes, según diversos estudios y diferentes períodos ventana considerados. Además, una parte de los reingresos tiene relación con problemas asociados a los medicamentos. En nuestro medio son escasos los estudios en este campo. Por otra parte, la creciente informatización de la asistencia hospitalaria, la codificación de los procesos de acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades (CIE) y la generalización del uso de herramientas de gestión, con la adscripción a categorías diagnósticas relacionadas (GRD) puede, a priori, facilitar la identificación de los mismos. Sobre estas hipótesis se planteó la realización de este trabajo, cuyos objetivos fueron:

1. Conocer el número de pacientes que reingresaron durante el año 2000 en el hospital en el intervalo de 60 días tras el alta (período ventana).
2. Identificar la causa del reingreso, y cuantos fueron debidos al uso de medicamentos.
3. Verificar la utilidad de los sistemas de clasificación de procesos en dicha detección.

Métodos

Los diagnósticos incluidos en el informe de alta de los pacientes hospitalizados son codificados en el Servicio de Documentación, de acuerdo con la CIE-9. Para la realización de este estudio se empleó la aplicación ExploGRD, que permite, para fines de farmacovigilancia, buscar códigos relacionados con efectos adversos a medicamentos. Para ello, se introdujo en el programa una lista de códigos (577 diagnósticos) consi-

derados alertantes (basada en una lista previa publicada) tanto si figuraban como diagnóstico principal o secundario y el período de búsqueda (año 2000). El programa proporcionó una relación de pacientes en cuyo informe de alta constaba algún código de la lista, así como la fecha de sus ingresos, nº de historia y agrupación GRD. Identificados los reingresos, se accedió, a través de la aplicación Clinic al informe completo, verificándose si se trataba efectivamente de un efecto adverso y si éste fue la causa del ingreso.

Resultados

En el año 2000 se produjeron 42.864 altas hospitalarias y el programa detectó 1.196 ingresos. Se observó que en 134 había reingreso relacionado con el uso de medicamentos y de éstos, 121 estaban en el período ventana. Los medicamentos implicados fueron mayoritariamente antineoplásicos y en menor cuantía otros (corticoides, cardiovasculares, inmunosupresores, neurológicos) (Tabla 1). Las reacciones adversas fueron principalmente en sangre, digestivo, endocrino-metabólicas y generales (Tabla 2). Solamente en 18 informes estaba codificado algún código relacionado con el efecto adverso.

Conclusiones

Con relación a los objetivos del estudio, la aplicación ExploGRD resultó válida para la detección, si bien el número de casos parece estar infrarrepresentado. Además la falta de codificación del efecto adverso en el informe dificulta la identificación causal. Finalmente, se destaca la necesidad de trabajar conjuntamente con el Servicio de Documentación en la mejora de la codificación.

CL7. Detección y notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) en un hospital de traumatología

J. Poquet, M. Rovira, M. Morales, J. Comellas

Hospital ASEPEYO. Sant Cugat del Vallés. Barcelona

Antecedentes

Los medicamentos se someten a numerosos ensayos previos a su comercialización, pero estos no son siempre lo suficientemente exhaustivos ya que la población seleccionada suele estar sesgada por los criterios de inclusión y exclusión. Además, su duración limitada en el tiempo, limita la detección de efectos adversos de rara aparición o aquellos derivados de tratamientos de larga duración¹.

Métodos

El Hospital Asepeyo es un centro monográfico de Traumatología en el que no existía ningún programa de detección y registro de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs). Se decidió iniciar este programa de análisis de las RAMs, tanto en pacientes ingresados como ambulatorios, al inicio del año 2000. Se optó por el sistema de notificación voluntaria por parte del personal médico y/o de enfermería, ubicándose su registro centralizado y posterior evaluación en el Servicio de Farmacia.

Si se considera adecuado se cumplimenta la tarjeta amarilla, aplicando como algoritmo de causalidad el de Karch-Lassagna modificado y se notifica o bien al Centro Regional de Farmacovigilancia o directamente a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. El análisis y explotación de los datos se ha realizado empleando la hoja de cálculo Microsoft Excel 97.

Resultados

Durante los primeros doce meses de puesta en funcionamiento del programa se han registrado un total de 24 RAM registradas en un total de 23 pacientes. El 78,3% de los pacientes eran varones. La edad media de los pacientes analizados es de 44,5 años. El 47,8% de los pacientes presentaban alguna patología crónica asociada.

En un reciente estudio se ha observado que el 10,8% de los pacientes ingresados presenta algún RAM, no presentándose diferencias en cuanto a su distribución por sexo y presentando mayor prevalencia en los pacientes de mayor edad (2). El 46% de las RAMs del estudio anterior fueron clasificadas como predecibles y el 14,4% de las RAMs se presentaron en pacientes de Traumatología (de las anteriores el 33% fueron predecibles)².

Los servicios clínicos que han detectado RAMs durante el año 2000 han sido los siguientes: Medicina Interna 41,6%; Cardiología 16,6%; Farmacia: 12,5%; Unidad de Cuidados Intensivos: 12,5%; Laboratorio: 12,5% y Medicina Preventiva: 4,3%.

Las alteraciones por sistemas que se han presentado en relación con las RAMs han sido los siguientes: dermatológicas

(37,5%), gastrointestinales (12,5%), cardiovasculares (12,5%), hepáticas (12,5%), del SNC (8,3%) y otros (16,8%).

Las RAMs han sido producidas por 21 principios activos diferentes siendo su distribución por grupos farmacológicos: antiinflamatorios (23,8%); sistema nervioso central (14,3%); digestivo y metabolismo (9,5%); sangre y hemoderivados (9,5%); cardiovascular (9,8%); terapia hormonal (9,5%) y otros (14,1%). Los fármacos que con mayor frecuencia se han asociado con RAMs han sido: acenocumarol, amoxicilina + ácido clavulánico y enoxaparina. Un 69,6% de los pacientes estaban tomando una media de 3,4 medicamentos/paciente cuando se presentó la RAM. En ningún caso se ha procedido a la determinación de niveles plasmáticos de los fármacos sospechosos.

El inicio de aparición de las RAMs ha sido gradual en el 62,5% de las reacciones registradas, repentino en el 33,3% y no se ha podido determinar en el 4,2% de los casos. El 25,0% de las RAMs registradas ha requerido tratamiento específico.

En la mayoría de las RAMs (75%), los pacientes se han recuperado sin secuelas, en un 12,5% la RAM no ha mejorado al continuar los pacientes recibiendo el medicamento sospechoso y no se ha podido determinar la evolución en otro 12,5% de los pacientes.

En cuanto a la gravedad de la RAM, la mayor parte de ellas (70,8%) han sido clasificadas como leves, un 16,6% como moderadas y un 12,5% como graves. El 8,3% de las RAMs han prolongado la duración de la hospitalización en los pacientes afectados, no ha afectado la duración de la hospitalización en el 54,2% y no ha sido valorable este parámetro en el 37,5% de las RAMs.

En todas las RAMs detectadas se ha presentado una evolución lógica entre la administración del fármaco desencadenante y la aparición de la RAM y tan solo en el 8,3% de las RAMs era poco razonable la aparición de la RAM con el propio mecanismo de acción del medicamento.

Al aparecer la RAM, en la mayoría de los casos (62,5%) se ha retirado el fármaco, en el 16,6% se ha continuado con el tratamiento a pesar de la presencia de la RAM y era una dosis única en el 8,3% de los casos.

En el 70,8% de las RAMs no hay reexposición al fármaco sospechoso, en el 20,8% aparece la RAM de nuevo y en el 8,3% se desconoce si ha habido reexposición posterior al fármaco. En todas las RAMs se ha encontrado bibliografía previa que describía la aparición la reacción adversa con anterioridad.

Al aplicar el algoritmo de causalidad, se observa que el 4,2% de las RAMs han sido clasificadas como condicionales, el 25% como posibles, el 50% como probables y el 20,8% como definitivas.



El 95,8% de las RAMs detectadas han sido comunicadas al centro regional de farmacovigilancia o a la SEFH.

eficaz para la instauración de un programa de Farmacovigilancia.

Conclusiones

- 1- Para el éxito de los programas de Farmacovigilancia es imprescindible la colaboración del personal médico y de enfermería de los centros hospitalarios.
- 2- La centralización del registro y análisis de las RAMs en el Servicio de Farmacia ha demostrado ser una herramienta

Bibliografía

1. VILANOVA M. y col. Sistema de detección y notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) a partir de la revisión sistemática de los informes de alta. XLV Congreso Nacional de la S.E.F.H. Las Palmas de Gran Canaria.2000.
2. VINCENT C. y col. Adverse events in British hospitas: preliminary retrospective record review. BMJ 2001; 322: 517-9.

CL8. Detección de reacciones adversas a medicamentos en el medio hospitalario a través de los diagnósticos de alta.

R. Huarte, L. Enciso, B. Echávarri

Hospital de Alcañiz. Centro de Salud de Alcañiz

Una de las funciones de un Servicio de Farmacia hospitalario es colaborar en la detección y registro de reacciones adversas a medicamentos (RAM). El sistema más conocido es el de la notificación voluntaria, a través de la llamada tarjeta amarilla. Sin embargo, en nuestro medio la comunicación espontánea de RAM se presupone escasa, por lo que nos planteamos un análisis descriptivo de las posibles reacciones adversas codificadas en los informes de alta de los pacientes.

Objetivo

Comprobar la utilidad potencial de los diagnósticos de alta como fuente de información sobre RAM en los enfermos ingresados en el Hospital de Alcañiz durante el año 2000.

Material y Métodos

Como fuente de información se utilizó el conjunto mínimo básico de datos (CMBD). Este sistema clasifica el diagnóstico principal y otros diagnósticos de los pacientes ingresados según la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión (CIE-9-MC).

Partiendo de las altas hospitalarias del año 2000, se seleccionaron aquellas historias clínicas donde figurase alguno de los códigos comprendidos entre E930 y E949 que son los que corresponden a los efectos adversos producidos por medicamentos cuando se utilizan en dosis terapéuticas. De cada una de las historias seleccionadas se recogió la siguiente información:

Edad y sexo, diagnóstico al ingreso y antecedentes clínicos de interés, medicamentos administrados, manifestación clínica de la RAM, fecha de inicio y final de la misma, gravedad y resolución de la reacción, si fue causa del ingreso (en cuyo caso se anotaba los días de estancia hospitalaria) o tuvo lugar durante el mismo. En los casos en los que fue posible se aplicó un algoritmo de causalidad (Naranjo) para establecer la relación causa efecto de la reacción.

Resultados

Se revisaron un total de 114 historias, descartándose 2 por falta de datos y una por tratarse de un intento de autólisis que había sido codificado por error como efecto adverso a benzodiazepinas. Se detectaron un total de 121 posibles RAM (70 en varones y 51 en mujeres). La incidencia de RAM fue de un 2,25% sobre el total de altas codificadas (5.383). Por grupos de edad, el 70% tuvo lugar en individuos mayores de 61 años.

La distribución de RAM por Servicios fue de 65 en Medicina Interna, 47 en Digestivo, 5 en Pediatría y el resto en Traumatología, Cirugía, Hematología y Neurología. Por grupos farmacológicos los medicamentos asociados con efectos adversos pertenecían en su mayoría al grupo M 49,6% (Aparato locomotor: principalmente por AINES, salicilatos, antigotosos, relajantes musculares), 26,4% al grupo H (Terapia hormonal: casi todas por Corticoides), 9,9% al grupo C (Aparato Cardiovascular: digitálicos, nitratos...), 7,4% al grupo J (Terapia antiinfeciosa). Atendiendo a las manifestaciones clínicas por órganos y sistemas afectados, el 47% afectaron al aparato digestivo, 24% fueron trastornos metabólicos y endocrinos, 9,9% trastornos hematológicos, el 8% afectaron al sistema nervioso y el 5,8% a la piel y órganos anejos.

Conclusión

La explotación de bases de datos hospitalarias puede ser útil en la detección de reacciones adversas a medicamentos, especialmente en zonas donde la notificación voluntaria tiene una escasa implantación.

La incidencia de RAM detectada (2,25%) puede considerarse normal, teniendo en cuenta que se ha calculado con las altas de todos los servicios del hospital, tanto médicos como quirúrgicos.

El tipo de reacciones y la frecuencia con que se han observado es similar al de otros estudios publicados en nuestro medio.

Mesa de Trabajo

- *La industria farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia: una responsabilidad compartida* •



MODERADORES: Paula Márquez y Alfonso Carvajal

CONFERENCIAS

- CO10. **La notificación expeditiva: principales dificultades para obtener la información.** *Irene Rebollo*
- CO11. **Los informes periódicos de seguridad: una de las claves para la evaluación continuada del beneficio/riesgo.** *Paula Márquez*
- CO12. **Los estudios de farmacovigilancia en fase IV: visión de las autoridades sanitarias.** *Francisco de Abajo y Juan Ramón Castillo*
- CO13. **MedDRA: armonización de terminología.** *Dolores Montero*

COMUNICACIONES LIBRES

- CL9. **Medidas reguladoras de la Agencia Española del Medicamento sobre seguridad en 2000.** *M. Madurga, D. Montero, G. Martín-Serrano, A. Cachá, F. L. de Abajo. Madrid.*
- CL10. **Legislación europea y americana en materia de Farmacovigilancia y el procedimiento ICH.** *B. Taravilla, F. J. Alfaro. Madrid.*
- CL11. **Rendimiento de los métodos de detección de reacciones adversas medicamentosas en un hospital.** *G. Fernández Martínez, M. T. Cantal, M. A. Mora. Linares.*
- CL12. **Central Portugal Pharmacovigilance Centre: Reported suspected adverse drug reactions by family physicians and community pharmacists over first two months working period.** *F. J. Batel, C. Fontes, N. Santiago, N. Cobrado, A. Figueiredo, F. Teixeira. Coimbra.*

CO11. Los informes periódicos de seguridad: una de las claves para la evaluación continuada del beneficio/riesgo.

Paula Márquez
Laboratorios Pfizer

INTRODUCCIÓN

La evaluación de la seguridad de los medicamentos es una tarea fundamental que compete a todos los que trabajan en el desarrollo y comercialización de fármacos, tanto en el ámbito de la industria farmacéutica, como en el de la salud pública.

En el último decenio estamos además asistiendo a un interesante fenómeno que puede modificar radicalmente el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia: los medios de comunicación social. La información es una pieza clave en nuestra sociedad, supone una enorme ventaja y oportunidad para todos, y permite la rápida comunicación y transmisión de mensajes importantes. Pero esta comunicación debe ser responsable. De alguna forma, la ética periodística debería anteponerse a cualquier sensacionalismo tendencioso que generara una alarma social innecesaria.

Por ello, la información sobre la seguridad de los medicamentos debe transmitirse de forma clara y precisa, sin originar dudas innecesarias en los potenciales receptores de dicha información: los pacientes y sus familiares, así como los profesionales sanitarios.

Y es que además, en nuestra sociedad occidental existe una creencia popular, acrecentada por los medios de comunicación de que los medicamentos deben estar exentos de riesgo. Evidentemente el desastre de la talidomida es algo irreplicable, pero no cabe duda que el arsenal farmacológico disponible ha aportado a la sociedad un beneficio importante sobre su longevidad y calidad de vida, a pesar de las reacciones adversas a los medicamentos.

De todos es bien conocido que el proceso de evaluación de la seguridad de los medicamentos es una tarea continua y permanente que evidentemente no acaba en el momento de la autorización del medicamento por parte de las autoridades reguladoras. Sin embargo, en ese afán tendencioso de confundir a la población no sanitaria se ha llegado incluso a comparar al medicamento autorizado con un convicto en libertad condicionada al que hay que vigilar estrechamente para que "no cometa delitos".

Sin embargo el proceso de evaluación continuada del balance beneficio/riesgo que ofrecen los medicamentos no presupone que el medicamento sea un reo de muerte, sino que garantiza a los pacientes que lo consumen y a los profesionales sanitarios que lo prescriben un control adecuado de su perfil de seguridad, optimizando sus beneficios en la población general y en los pacientes en particular, y reduciendo sus riesgos.

Dentro de este proceso de evaluación continua, los informes periódicos de seguridad constituyen una pieza clave en la evaluación periódica y continua de dicho balance, permitiendo

una objetiva valoración del riesgo respecto a los beneficios que el medicamento produce.

Esta ponencia pretende facilitar la comprensión de la información contenida en los informes periódicos de seguridad y su interpretación adecuada, pues lo importante en farmacovigilancia no es solo identificar problemas, sino dar una solución a los mismos. De hecho, no parece exagerado el afirmar que no existen medicamentos peligrosos, sino pacientes en riesgo, situación que caracteriza la dimensión clínica de la farmacovigilancia, ya que la misión principal de la Farmacovigilancia es identificar lo antes posible las situaciones potenciales en las que es demasiado arriesgado tratar a pacientes con un medicamento específico (el balance beneficio/riesgo no es apropiado): es decir detectar los factores de riesgo, para posibilitar el uso del medicamento en las mejores condiciones: en las que existe un perfecto equilibrio beneficio/riesgo.

PROCESO CONTINUO DE LA EVALUACIÓN (PERIÓDICA) DEL BALANCE BENEFICIO/RIESGO

El desarrollo del medicamento previo a su autorización se compone de etapas bien diferenciadas, en las que la evaluación periódica de la seguridad constituye una parte primordial. De hecho, la mayor parte de las moléculas que no llegan a ver la luz, se debe a una suspensión prematura de su desarrollo por motivos de seguridad.

De esta forma, y aun a pesar del limitado valor predictivo de los hallazgos de los estudios de toxicología animal realizados antes de la investigación clínica deberán responder a la siguiente pregunta: Causa el fármaco lesión morfológica de algún órgano? Y si es así las próximas preguntas serán:

- Que órgano
- Que tipo de lesión
- Dosis necesaria para causar la lesión
- Cuanto tiempo
- ¿Existen diferencias entre las especies animales seleccionadas?
- Mecanismo(s) de lesión

Y la pregunta más importante: existe un margen aceptable entre la dosis que causa la lesión orgánica y aquellas que producen el efecto terapéutico deseado? Esta diferencia nos dará el margen terapéutico del producto en investigación y nos permitirá continuar, o por el contrario obligará a la suspensión del programa de desarrollo clínico.

CONFERENCIAS

Informes Periódicos de Seguridad

Los estudios de toxicología deben responder a las siguientes preguntas

- ¿Causa el fármaco lesión morfológica de algún órgano?
 - ¿Qué órgano(s)?
 - Tipo de lesión
 - Dosis necesaria para causar la lesión
 - Curso de tiempo
- ¿Existen diferencias entre las especies ?
- Mecanismo(s)

¿Existe un margen aceptable entre las dosis que causan la lesión orgánica y aquellas que producen el efecto terapéutico deseado?

Una vez superadas las pruebas preclínicas de seguridad, cuyos informes se presentaran incluidos en los Manuales del Investigador, así como en los expedientes de tramitación de ensayos clínicos (CTX, NDA, PEI, etc.), comenzaría la investigación clínica desde la fase I normalmente en voluntarios sanos hasta las II y III.

La información de seguridad mas importante que procede de los estudios en fase I es la valoración de si existe algún hallazgo inesperado (es la primera INTRODUCCIÓN del producto en investigación a los seres humanos), evaluando los síntomas subjetivos y alteraciones objetivas que le ocurren al voluntario sano en condiciones estrictamente controladas



Informes Periódicos de Seguridad

Información de seguridad importante de los estudios de fase I

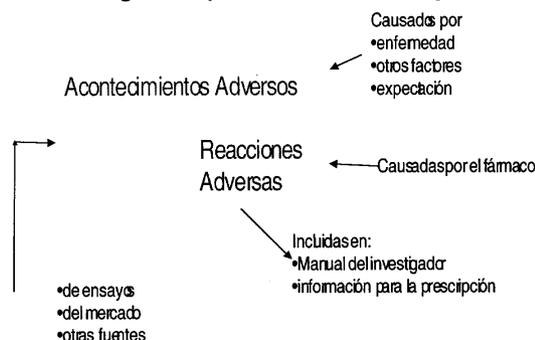
- Primera comprobación de las predicciones de los estudios animales
- ¿Algún hallazgo inesperado?
- Cuidadosa evaluación de la seguridad en condiciones estrictamente controladas
 - Síntomas subjetivos
 - Alteraciones objetivas función organos
- Farmacocinética: ¿existe una similitud razonable entre los animales y el hombre? Si la respuesta es NO, los estudios en animales pueden tener un valor limitado

④ *Números pequeños, valor limitado*

Posteriormente, los estudios en fase II y III nos revelaran las reacciones adversas mas frecuentes, procedentes de los acontecimientos adversos comunicados durante la realización de los mismos.

Informes Periódicos de Seguridad

Datos de Seguridad procedentes de Ensayos Clínicos



Una vez terminadas las fases de investigación clínica se conocerán las principales reacciones adversas de tipo A, y algunas de las reacciones de tipo B, siendo el conocimiento de las reacciones de tipo C y D muy limitado o inexistente.

No obstante la información de seguridad obtenida durante las diferentes fases de investigación clínica es muy importante y es la que garantiza la INTRODUCCIÓN de dicho medicamento en el mercado. El futuro de la investigación clínica pasa también en este momento por un cambio importante, tras las etapas de legislación y armonización transcurridas, la investigación deberá también ocuparse de las variantes genéticas en cuanto a la respuesta farmacológica, tanto desde el punto de vista de la eficacia, como, y sobre todo desde el punto de vista de la seguridad. Los "single nucleotides polymorphism" serán los responsables, en muchas ocasiones de las respuestas aberrantes (bizarras: reacciones de tipo B) observadas en algunos individuos expuestos al fármaco: la delimitación de estas respuestas permitirán verdaderamente un uso mas seguro del mismo.

Informes Periódicos de Seguridad

Información de seguridad de los ensayos clínicos

● Recordad la clasificación de reacciones adversas: A y B

Tipo A:

Mecanismo farmacológico
Predecibles
Dosis-dependientes
Frecuentes

Tipo B:

Mecanismo no farmacológico
(principalmente inmunológico)
Impredecibles
No Dosis-dependientes
Infrecuentes



CONFERENCIAS

Pero evidentemente el proceso de evaluación continua de la seguridad no acaba aquí, sino que una vez autorizado, la evaluación de seguridad se extiende a la exposición fuera de los ensayos clínicos: a la utilización en las condiciones de uso en la práctica habitual, mediante programas pasivos (tarjeta amarilla, notificación espontánea) así como la puesta en marcha de programas activos (estudios de seguridad postautorización); asimismo, los programas de investigación clínica siguen su curso tanto en las indicaciones autorizadas, como para nuevas indicaciones, presentaciones, poblaciones... La investigación clínica no acaba en la autorización de un medicamento, sino que esta continua tras la comercialización del mismo, y es importante recoger toda esta información de forma sistemática para analizar la posible aparición de señales. Las señales no deben confundirse con el ruido, pues en la notificación espontánea podemos encontrarnos con dos extremos opuestos: la infranotificación (la circunstancia más frecuente en nuestro entorno) o una sobrenotificación motivada por intereses especiales (incluida la que suscitan los médicos de comunicación). En el caso de sobrenotificación podemos encontrarnos con señales falsamente amplificadas, o bien con demasiado ruido porque se notifica cualquier circunstancia negativa que le acontece a un paciente que está recibiendo un fármaco, sin tener en cuenta las limitaciones de este método, teniendo en cuenta que la mayoría de los síntomas o enfermedades que manifiesta un paciente que recibe un fármaco, se deben en su mayoría a la patología de base que el paciente sufre, y/o a otros factores diferentes de la administración del fármaco propiamente dicho.

Informes Periódicos de Seguridad

Las señales...

Informes espontáneos

- del mercado
- de grandes ensayos
- de estudios de cohorte



Señal vs ruido. Muchos (la mayoría) de los síntomas o enfermedades en los pacientes tratados son causados por factores distintos al fármaco

HISTORIA DE LOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD: GRUPO CIOMS II

Diferentes grupos a lo largo de la historia de la farmacología han definido los informes periódicos de seguridad (IPS) como los documentos que facilitan una revisión actualizada de la

experiencia internacional sobre la seguridad del fármaco, en momentos puntuales después de su autorización. Esta información breve y crítica es una de las piezas fundamentales en la evaluación continua del balance beneficio/riesgo, que permitirá la detección de señales, así como la propuesta para adoptar modificaciones de las condiciones de prescripción (nuevas contraindicaciones, indicaciones en poblaciones especiales, confirmación de nuevas reacciones adversas o eliminación de las mismas, etc.), y la pertinencia (pertinencia) de realizar estudios de seguridad postautorización, etc..

- CIOMS II: Council International Organizations of Medical Science. El grupo CIOMS ha tenido un protagonismo destacado en el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia; compuesto por representantes de las autoridades sanitarias, compañías farmacéuticas y asociaciones profesionales, ha emitido hasta la fecha cinco documentos de referencia: CIOMS I para la notificación expeditiva de sospecha de reacciones adversas graves; CIOMS II para la elaboración de informes periódicos de seguridad; CIOMS III: para la elaboración de la información básica de seguridad del producto; CIOMS IV: para la evaluación continua del balance beneficio / riesgo; y CIOMS V: para la comunicación de información relativa a la seguridad; en la actualidad se está elaborando un nuevo documento, CIOMS VI que se ocupará de la notificación de información de seguridad dentro de los ensayos clínicos.
- ICH-E2C: Si bien el documento CIOMS II fue la referencia internacional para la elaboración de los informes periódicos de seguridad, tomando como modelo la estructura y contenido que propone, las Conferencias Internacionales de Armonización elaboraron un documento de referencia, el ICH-E2C, que establece las directrices del contenido y forma de los IPS en las tres regiones del globo: Europa, Estados Unidos y Japón. En este documento se establecen una serie de recomendaciones sobre el tipo de información de seguridad que la compañía farmacéutica debe presentar periódicamente a las autoridades reguladoras: ese informe periódico se emitirá con respecto a todas las especialidades farmacéuticas junto con una valoración de la relación beneficio/riesgo de las mismas. La elaboración de estos informes es de gran utilidad, pero a la vez es un trabajo costoso, máxime si cada autoridad reguladora requiere una información diferente en cuanto a contenido, y sobre todo, a periodicidad. El documento técnico elaborado por el grupo de trabajo E2C alcanzó la fase de armonización en noviembre de 1996, quedó adoptado por el Comité de Especialidades farmacéuticas (CEF: CPMP) en diciembre de 1996, haciéndose efectivo el 18 de junio de 1997, quedando asimismo incorporado en nuestro país en la Circular 4/2000 de la Agencia Española del Medicamento. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de todas las partes implicadas, existen aún escollos difíciles de salvar como son:

- Periodicidad: la legislación de cada región requiere los informes en períodos diferentes. Con objeto de respetar

CONFERENCIAS

- la legislación vigente, se recomienda que los informes de seguridad se realicen por períodos de seis meses, ya que los tiempos que se exigen en todas las regiones son siempre múltiplos de seis meses.
- Documento de referencia para evaluar la “inesperabilidad” de una reacción: para las notificaciones expeditivas se utiliza la ficha técnica autorizada, mientras que para elaborar el informe periódico de seguridad se utilizara la información básica de Producto, a tenor de la cual se determinara si la reacción esta o no referenciada en la misma.
 - Informes de compañías con licencia: dos titulares de autorización de comercialización. Se permite cualquier tipo de acuerdo, siempre que llegue toda la información completa a las autoridades.
 - Otros casos: genéricos, especialidades publicitarias... en estas nuevas condiciones de autorización se permitirá la exención de los informes periódicos breves, siempre y cuando se mantengan las mismas indicaciones y condiciones de uso para las que se autorizo la especialidad original. Esta concesión de exención no es automática, y siempre se debe solicitar a la autoridad competente, dentro de las condiciones de autorización, o mediante una variación.

CONCLUSIONES

- 1.- Como ya señalaba Hipócrates, “medicamento es toda sustancia intermedia entre alimento y veneno”. Depende de las condiciones de utilización, el balance beneficio/riesgo sera uno u otro y es una obligación sinequanom para la compañía farmacéutica establecer de forma clara y conveniente la valoración de dicho balance, de forma continua y periódica.
- 2.- La gestión inteligente de los IPS (armonizar fechas de comienzo para todos los IPS internacionales, armonizar contenido, e tc) permitirá realocar los escasos recursos que se facilitan a la farmacovigilancia en tareas “inteligentes/intelectuales” y no meramente administrativas y burocráticas.
- 3.- Asimismo, la gestión electrónica de las sospechas de reacciones adversas (bases de datos con elementos de transmisión comunes, ICHE2B) y nomenclatura internacional codificada (MedDRA) permitirán la gestión automatizada de la información de seguridad, facilitando el acceso sin necesidad de elaborar IPS específicos para cada autoridad reguladora.
- 4.- Los Informes periódicos de Seguridad constituyen una de las piezas claves para la evaluación continua del cociente beneficio/riesgo del medicamento. Su preparación no debe por tanto limitarse a una simple exposición objetiva de los hechos, sino que debe ofrecer conclusiones pertinentes para el mantenimiento de la especialidad en el mercado en las mismas condiciones para las que fue autorizado, o para las modificaciones necesarias que permitan el uso seguro del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ERICE. Effective Communications in Pharmacovigilance. The ERICE report. Intl. Conf. on Effective Communication in Pharmacovigilance. Sicilia Sept. 1997. Editado por Uppsala Monitoring Center, 1998.
- 2.- ALVAREZ-REQUEJO A., CARVAJAL A., NEGAUD B., MORIDE Y., VEGA R., MARTIN L. H. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and sentinel system. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54:483-6.
- 3.- BREWER T., COLDITZ G. Postmarketing surveillance and Adverse Drug Reactions. Current Perspective and Future Needs. JAMA 1999; 281(9):824-9.
- 4.- GOLDMAN S. Limitations and Strengthsd of Spontaneous Reports Data. Clin Therapeut 1998 (20):40-44.
- 5.- BARNES J. New approach for effective communication in pharmacovigilance. Drug Reactions 1999; 1171:20-1.
- 6.- SPITZER W. O., MANN K. V. The public’s Health is too important to be left to public health woekers. A commentary on guide to clinical preventive.

CL9. Medidas reguladoras de la Agencia Española del Medicamento sobre seguridad, en 2000.**M. Madurga, D. Montero, G. Martín-Serrano, A. Cachá, F. J. de Abajo**

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española del Medicamento

Objetivos

Reunir todas las medidas reguladoras tomadas por la Agencia Española del Medicamento (AEM) durante el año 2000, por motivos de seguridad de los medicamentos comercializados.

Métodos. Se han revisado las notas informativas remitidas por la AEM, publicadas o no en su web (www.agemed.es) y las circulares emitidas al respecto.

Resultados. Las decisiones reguladoras durante 2000 han consistido en la elaboración de 4 circulares con información relativa a seguridad que deben incorporarse en algunos medicamentos (ver tabla 1). Se ha modificado la ficha técnica en 12 medicamentos, en 8 de los cuales se hizo de forma coordinada con al Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), mediante el procedimiento de "restricción urgente de seguridad" (RUS). En marzo se ordenó la retirada del

mercado de los anorexígenos centrales (anfepriamo, clobenzorex, fenproporex).

Conclusiones

Las actividades de farmacovigilancia coordinadas en el contexto europeo han detectado reacciones adversas graves de medicamentos de reciente autorización y de gran potencial de uso (influximab, abacavir y zanamivir). Se han aplicado las medidas urgentes previstas para estos casos. Así mismo, la actividad de la AEM en farmacovigilancia sigue orientada hacia una mejor gestión y prevención de los riesgos de los medicamentos.

Tabla 1.- Problemas de seguridad de medicamentos que han motivado acciones reguladoras en el año 2000

FÁRMACO	REACCIÓN ADVERSA	MEDIDA REGULADORA
Abacavir*	Reacciones de hipersensibilidad graves y síntomas respiratorios	RUS: Modificación de ficha técnica
Anorexígenos centrales (anfepriamo, clobenzorex, fenproporex)	Relación beneficio/riesgo desfavorable	Retirada del mercado
Aristolochia spp.	Nefritis intersticial	Nota prohibiendo su utilización
Benzodiazepinas	Dependencia psíquica, física y tolerancia.	Circular AEM nº 3/2000
Cisaprida	Prolongación del intervalo QT	Modificación de ficha técnica y paso a Diagnóstico Hospitalario
Dinoprostona gel	Coagulación intravascular diseminada	Modificación ficha técnica
Doxiciclina	Úlceras esofágicas	Circular AEM nº 11/2000
Etanercept*	Discrasias sanguíneas y alteraciones desmielinizantes	RUS: Modificación de ficha técnica
Fenilpropanolamina	Hemorragia cerebral a dosis altas (cuando se usa como anorexígeno)	Limitación dosis a 100mg/día. Modificación ficha técnica
Fosfenitoína	Alteraciones cardíacas y arritmias	RUS: Modificación de ficha técnica
Hypericum perforatum (Hierba de San Juan)	Inductor de isoenzimas del CYP-450, con multitud de interacciones.	Circular AEM nº 6/2000
Indinavir*	Interacciones con Hipérico	RUS: Modificación de ficha técnica
Influximab*	Tuberculosis	RUS: Modificación de ficha técnica
Levacetilmadol*	Prolongación del intervalo QT	RUS: Modificación de ficha técnica
Nevirapina*	Reacciones hepáticas y cutáneas graves	RUS: Modificación de ficha técnica
Orgoteína	Reacciones de hipersensibilidad	Nota informativa sobre cambio a Uso Hospitalario.
Tiomersal	Sensibilización alérgica y reacciones de hipersensibilidad	Circular AEM nº 1/2000
Vigabatrina	Defectos en el campo visual (DCV)	Nota del CSMH sobre prevención de DCV
Zanamivir*	Dificultad respiratoria en personas con asma o EPOC	RUS: Modificación de ficha técnica

(*) son medicamentos de registro centralizado europeo a través de la EMA.



CL10. Legislación europea y americana en materia de Farmacovigilancia y el procedimiento ICH.

B. Taravilla Cerdán, F. J. Alfaro Matos

Centro de Salud de Atención Primaria «San Miguel», Plasencia, Cáceres.

Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, Universidad San Pablo-CEU, Madrid

Antecedentes y/o objetivos

El Comité Internacional de Armonización (ICH) es un proyecto conjunto de las autoridades reguladoras y de las compañías farmacéuticas de Europa, Japón y EE.UU., con el fin de discutir aspectos técnico-científicos de los medicamentos, del cual forman parte la Comisión Europea de la UE y la Federación Europea de Asociaciones de Industrias Farmacéuticas, el Ministerio de Sanidad de Japón y la Asociación de industrias farmacéuticas de Japón, la FDA y la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.

En este trabajo se pretende mostrar las similitudes y diferencias legales entre la Unión Europea y EEUU con respecto a la Farmacovigilancia.

Métodos

Se han estudiado las directivas de la UE, y la Food and Drug Act de los EEUU y los resultados de las últimas conferencias de Armonización con respecto a la Farmacovigilancia.

Resultados y Conclusiones

La legislación europea y americana aunque distintas, presentan más similitudes que diferencias. En la comunicación se expone la comparación entre ambas legislaciones en materia de farmacovigilancia y se hace un repaso a las conclusiones de las conferencias recientes de la ICH.



CL11. Rendimiento de los métodos de detección de reacciones adversas medicamentosas en un hospital.

G. Fernández Martínez, M. T. Cantal Sánchez, M. A. Mora Mora

Servicio de Farmacia. Hospital «San Agustín» Linares (Jaén)

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El programa de farmacovigilancia de nuestro hospital, instaurado por el Servicio de Farmacia, lleva nueve años de funcionamiento.

El objetivo de este trabajo es el de evaluar, estimar la incidencia e identificar los métodos de detección y su rendimiento de todas las RAMs recogidas por el Servicio de Farmacia de nuestro hospital durante el año 2000.

MÉTODO

Estudio de un año de duración en un Hospital de 264 camas de las RAMs detectadas. El Servicio de Farmacia se encarga de la recogida, evaluación y posterior notificación de todas las RAMs al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

Se ha valorado: Procedencia (Servicio de Urgencias, pacientes ingresados y consultas externas) Métodos de detección utilizados: Estudio retrospectivo

(Servicio de Historias clínicas: Conjunto mínimo de base de datos de informe de altas CMBD). Estudio prospectivo (Centro de información de medicamentos CIM, notificación voluntaria del personal sanitario y revisión de la prescripción de medicamentos, por el sistema de dispensación en dosis unitaria SDMDU) Tiempo, Fármacos implicados, afectación por órganos y sistemas, gravedad, pacientes (edad, sexo) y desenlace

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se han detectado 84 RAMs en 83 pacientes. Procedencia : 73.8% proceden del medio

extrahospitalario, acuden al Servicio de Urgencias, siendo 60 causa de ingreso, del total de los 7831 realizados a través de este Servicio, 17.8% se desarrollaron dentro del hospital, lo que supuso aumento de la estancia hospitalaria y el 8.3% se detectaron en consultas externas. Método de detección: 62 por el CMBD, 3 por consultas al CIM, 13 notificadas por el personal sanitario y 5 detectadas por el SDMDU Tiempo: 44 RAMs supusieron más de 5 días de ingreso , 17 menos de 5 días y 14 aumento de la estancia hospitalaria.

Los Medicamentos sospechosos (n=150), destacan los que pertenecen a los grupos terapéuticos: SNC 29.3%, A. Locomotor 20.6%, T. Antiinfecciosa 18.6% y Cardiovascular 18.3%.

Las manifestaciones clínicas de las RAMs las clasificamos por órganos y sistemas afectados: Aparato Digestivo 49, Cardiovasculares 10, Piel y Anejos 6, Hematológicas 5, Sistema Nervioso Central 4, Generales 4, Aparato Urinario 2, Respiratorio 1, Metabólicas y Nutricionales 1, Hepáticas 1.

Pacientes: Sexo-45 varones, 38 mujeres. Edad-44 > 65 años, 6 < 20 años.

Gravedad : Siguiendo la clasificación del SEFV: Leve 8, Moderada 40, Grave 32 y Mortal (el Medicamento pudo haber contribuido) 3. El desenlace de todas fue recuperado excepto en 3.

CONCLUSIONES

La Farmacovigilancia nos permite conocer mejor los Medicamentos. Destacamos: el CMBD supone un inestimable método de detección, las RAMs Digestivas son las más notificadas y los medicamentos sospechosos pertenecen al SNC y A. Locomotor. La mayoría de ellas, proceden del medio externo.



CL12. Central Portugal Pharmacovigilance Centre: reported suspected adverse drug reactions by family physicians and community pharmacists over the first two months working period.

F. J. Batel Marques, C. Fontes Ribeiro, N. Santiago, N. Cobrado, A. Figueiredo, F. Teixeira

Núcleo de Farmacovigilancia do Centro, Universidade de Coimbra.

Schools of Pharmacy and Medicine, University of Coimbra, Portugal

The Central Portugal Pharmacovigilance Centre, a regional unit of the Portuguese Pharmacovigilance System, has been established in July 2000, covering approximately two and one half million people, fifteen hundred family physicians and eight hundred community pharmacies from the Central Portugal Health Administration Authority. Spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions (ADR's) identified by family physicians and community pharmacists started to be received by the regional centre in January 2001.

A pharmacist primarily evaluated collected reports in order to identify the minimum required information: patient data, reporter identification, and description of the ADR and suspected medicinal product. A working team comprising two clinical pharmacologists, a family physician and two pharmacists further performed causality assessment. The World Health Organisation global introspective probability procedure was adopted and causality was established accordingly. Health professionals who reported suspected ADR's were contacted whenever more detailed information or follow-up evaluation was needed for causality assessment.

ADR's were classified according to the following parameters: a) expected/non-expected (according to the summary of product characteristics - SPC) and b) severe/non severe. Writ-

ten feedback information was sent twice to all health professionals: immediately after each report primary evaluation and after final causality assessment. The latter includes a copy of the officially approved version of the SPC.

Over the considered period of time a total of 97 spontaneous suspected ADR's reports have been received and fully validated (25 in January and 72 in February). Of those, 48 were from family physicians and 49 from community pharmacists. 49 health professionals (19 family physicians and 30 community pharmacists) were responsible for sending the reports. 16 ADR's were found to be severe (2 unexpected). The remaining reports were found as non-severe (5 unexpected).

Spontaneous report rates of suspected ADR's have been low amongst Portuguese health professionals (204 in 1997, 146 in 1998 and 212 in 1999, data for the all country). These preliminary results suggest the advantage of developing regional centres since they contribute to increase the numbers of reports. Concurrently, a contribution for medicines safety profile monitoring and evaluation has been made. Despite such results, the number of reporters is still low, giving place for continuing efforts in the promotion of reporting habits among health professionals.

P1. Prevención de hiperpotasemias iatrógenas desde la atención primaria.

R. Cuartero Gutiérrez, P. Sanz Seral, M^a C. Anies Omiste, J. C. Romero Barragan, M. Zazo Romojaro, I. Lera Omiste
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza

Objetivo: Determinar la magnitud de las hiperpotasemias iatrógenas e identificar los grupos farmacológicos implicados.

Diseño: Estudio descriptivo transversal.

Ámbito del estudio: Servicio de Urgencias de Hospital de tercer nivel.

Sujetos: Pacientes con potasemia superior a 6,5 mgrs/dl.

Material y métodos: Durante el segundo semestre del 2000 se revisaron las historias clínicas de aquellos pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias cuya analítica presentó elevaciones séricas de potasio superiores a 6,5 mgrs/dl. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes personales, clínica, tratamientos previos y destino definitivo.

Resultados: Durante este semestre se encontraron 128 pacientes con hiperpotasemias superiores a 6,5 mgrs/dl, 56% hombres y 44% mujeres con una media de edad de 74 años.

Antecedentes personales: insuficiencia cardiaca 19%, IAM 12%, HTA 23%, arritmias 18%, EPOC 16%, miscelanea 12%.

Manifestaciones clínicas en urgencias: edemas en EEII 17%, disnea 48%, síncope 12%, astenia 10%, otras 13%.

Tratamiento: digoxina 20%, diuréticos 41%, IECAS 24%, otros fármacos 15%. Tomaban simultáneamente IECAS y diuréticos el 61% de los pacientes.

Destino definitivo: domicilio 40%, boxes de observación 6%, hospitalización 50%, ingresaron en UCI el 4%.

Conclusiones: Las hiperpotasemias son una entidad frecuente en un Servicio de Urgencias, presentando sintomatología clínica florida y precisando ingresos hospitalarios en un porcentaje elevado.

Desde la Atención Primaria debemos extremar los controles analíticos en pacientes con antecedentes cardiocirculatorios, de edad avanzada y que en su tratamiento habitual exista asociación IECAS-DIURETICOS.

P2. Asociación IECAS y diuréticos como causa etiológica de hiperpotasemia severa en un servicio de urgencias.

R. Cuartero Gutiérrez, T. Cuchí Alfaro, C. Anies Omiste, I. Lera Omiste, A. Senar Calderón, P. Labadía Benede, M. L. Jusstes Carilla, A. M. Grasa Arnal
Hospital Clínico Universitario

Objetivos: Definir el perfil general de aquellos pacientes diagnosticados de hiperpotasemia severa ($K \geq 7$ meq/l), en un Servicio de Urgencias y en qué porcentaje está presente la asociación IECAS y Diuréticos

Ámbito del estudio: Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.

Material y métodos: Se han revisado las historias clínicas de aquellos pacientes diagnosticados de hiperpotasemia mayor o igual de 7 meq/l. durante los meses de Mayo, Junio y Julio de 2000, recopilando las siguientes variables: sexo, edad, sintomatología clínica, antecedentes personales, tratamiento y destino definitivo de los pacientes.

Resultados:

- Se han encontrado 24 pacientes con hiperpotasemia mayor de 7 meq/l, siendo el 50% hombres y el otro 50% mujeres con una media de edad de 77 años (mínimo 49 y máximo 91).
- Antecedentes personales: diabetes 7.7%, insuficiencia renal (aguda o crónica) 7,7%, EPOC 15%, arritmias 19%, HTA 23%, insuficiencia cardiaca congestiva 15% e IAM 11%.
- Clínica en Urgencias: disnea 11 (45,8%), edemas 20%, debilidad 16% y síncope en el 16% de los casos.
- Tratamiento actual: diuréticos en el 39% de los casos (20), IECAS y Digoxina en el 23,5% cada uno de ellos y un 14% otros fármacos. En el 60% de los casos toman diuréticos e IECAS simultáneamente
- Destino definitivo: en el 54% de las ocasiones ingresaron en planta, a su domicilio fueron el 33%, un 4% quedaron en boxes de observación y 8% ingresaron en la UCI.

Conclusiones:

- El perfil general de los pacientes con hiperpotasemia severa en un Servicio de Urgencias sería aquel hombre o mujer de uno 77 años de edad con antecedentes personales cardiocirculatorios (arritmias, ICC, HTA o IAM), que acude aquejado de disnea, edemas o episodio sincopal, estando en tratamiento con la asociación IECAS y diureticos en un 60% de los casos. Precisar ingreso hospitalario y excepcionalmente supone un riesgo vital para el paciente.
- Tener en cuenta la asociación IECAS-DIURETICOS como causa etiología de hiperpotasemias por lo que deberemos extremar los controles analíticos.

Palabras clave: HIPERPOTASEMIA, IECAS, DIURETICOS.

P3. Relación beneficio riesgo de la terapia hormonal sustitutiva.

J. García del Pozo, A. Carvajal

Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid

La terapia hormonal sustitutiva (THS) ha sido promovida para el tratamiento de los síntomas derivados de la menopausia y como preventiva de condiciones muy prevalentes durante esa etapa como son la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. Un gran número de mujeres en los países desarrollados están expuestas a estos tratamientos durante periodos muy prolongados. Algunos estudios han observado que la THS se asocia con un aumento del riesgo de hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio, trombosis pulmonar y la posibilidad de un aumento del cáncer de mama. Se pretende abordar de forma sistemática las evidencias acerca de la relación beneficio riesgo de la THS a la luz de los estudios publicados.

Métodos. Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura médica en las bases de datos Medline, Embase e Idis. Igualmente se han utilizado distintos "buscadores" de internet como Google para encontrar documentos a tal efecto.

Resultados. Numerosos datos clínicos señalan los beneficios de la THS a corto y medio plazo, en el control de los síntomas derivados de la menopausia: sofocos, sudoraciones nocturnas, alivio del estado de ánimo depresivo, incremento de la libido y signos y síntomas urogenitales. En cuanto a los beneficios a largo plazo, estudios epidemiológicos indican que la THS reduce casi a la mitad el riesgo de fracturas por osteoporosis si se toma durante 5-10 años a partir de la menopausia. Durante años se ha considerado el valor de la terapia con estrógenos (con o sin progestágenos) en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, y últimamente en la enfermedad de Alzheimer. Recientemente ha sido publicado el único ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que se ha realizado con estos fármacos (HERS) y que no evidenció beneficios de la THS para la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, al menos 16 estudios relevantes han abordado el riesgo de cáncer de mama y a través de ellos se podría concluir un ligero exceso para este riesgo. La THS también incrementa el riesgo de trombosis venosas y embolias. En mujeres sanas, el número absoluto de trombosis venosa ó embolismo pulmonar atribuido a la THS está entre 5 -20 casos por 100 000 mujeres tratadas al año. Cuando los estrógenos son usados sin progestágenos, el riesgo de hiperplasia endometrial, precursora del cáncer de endometrio, se incrementa significativamente. Sin embargo, el riesgo de esta hiperplasia endometrial y de cáncer de endometrio no se incrementa, ó es mucho menor, en mujeres a las que se les prescribe una dosis apropiada de progestágenos.

Conclusiones. Después de 50 años de THS se dispone de información para situar esta medicación en unos límites más precisos. En 1975, aparecieron referencias que vinculaban el uso de estrógenos con un incremento de riesgo de cáncer endometrial, hecho que hizo que se tomaran medidas importantes para restringir el uso de estos medicamentos. Poco después, aparecieron algunos artículos que sugerían que la asociación de progestágenos a los estrógenos podría disminuir el riesgo de este tipo de cáncer, lo que provocó un nuevo giro en la dirección del uso de estos medicamentos. En 1985 se informó de un aumento de enfermedades cardiovasculares asociado a los estrógenos, lo que suscitó una gran preocupación. Mas tarde, otros estudios sugerían que el riesgo de enfermedades cardiovasculares disminuía con el uso de los estrógenos. Por último, la reciente publicación de los datos del estudio HERS, vuelve a poner en duda la utilidad de esta terapia en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. La relación beneficio riesgo de la THS a largo plazo no parece ser favorable.

P4. ¿Maneja el usuario de vacunas alérgicas una información adecuada sobre su tratamiento?

A. V. Aragón Recio, F. Ramos Benítez, J. L. Andrades Gómez, J. García Rodríguez, V. Cózar Murillo, G. Gigato Gómez, C. S. Saladillo

Hospital Punta Europa. Policlínica Andrea Regina de Algeciras

Introducción y Objetivos.- Informar al paciente de forma correcta y fehaciente del tratamiento que va a recibir, explicándole las ventajas y beneficios que tiene su aplicación, así como sus posibles efectos adversos es fundamental para que exista una buena relación médico-paciente y para mejorar su cumplimiento terapéutico, sin embargo, este tipo de comunicación no siempre se produce. Pues bien, con este estudio vamos a tratar de analizar el grado de información que los usuarios de la inmunoterapia tienen acerca de este tipo de tratamiento antialérgico, y la accesibilidad de su alergólogo y/o médico de familia a la hora de aclarar dudas sobre dicho tratamiento.

Material y Métodos.- Se trata de un estudio observacional, descriptivo-prospectivo, sobre un total de 81 usuarios de vacunas alérgicas atendidos en nuestro centro durante el año 2000, a los que se les pasó un cuestionario diseñado por nosotros donde se contemplaban 14 ítems con los que se recogían datos como el motivo de inicio de la inmunoterapia, el grado de conocimiento de sus efectos adversos y la accesibilidad del alergólogo y/o médico de familia, nivel de estudios, sexo, edad, etc...

Resultados.- Del total de usuarios atendidos en nuestro Centro de Atención Primaria, el 74.3% iniciaron la inmunoterapia por presentar rinoconjuntivitis alérgica, frente a un 20.5% que lo hicieron por asma extrínseco, y al 5.2% que lo hicieron por problemas dermatológicos como dermatitis atópica, entre otros. El alérgeno más prevalente fueron los ácaros del polvo doméstico (43.4%), seguidos de los pólenes de plantas (30.2%), proteínas de animales (17.1%), hongos (5.6%), y veneno de himenópteros (3.7%), por este orden. En cuanto al nivel de estudios, el 40.7% tenía estudios universitarios, el 33.4% bachiller o similares, y el 25.9% estudios primarios. Del total de usuarios de la inmunoterapia, conocían sus efectos adversos el 88.8% de ellos, habiendo sido informados por su médico de familia en un 72.3%, por el alergólogo en un 19.5%, por el Dúe que administró la vacuna alérgica en un 6.8%, y por otras personas (amigos, vecinos, etc...) en el 1.4% restante, frente a un 11.2% que los desconocían por completo. En cuanto a la accesibilidad, el 70.4% tenía posibilidades de contactar con su alergólogo en caso de duda o reacción adversa, por un 29.6% que no las tenía. En ninguno de los casos, se detectaron diferencias significativas en cuanto a la edad, el sexo o el nivel de estudios.

Conclusiones.- Atendiendo a estos datos podemos concluir que el % de pacientes que reciben una información adecuada sobre las ventajas e inconvenientes de la inmunoterapia es elevado, siendo el médico de familia el que asume el papel de informador en la mayoría de los casos, pese a que no es éste el que prescribe dicho tratamiento. No obstante, no nos parece nada desdeñable el % de los no informados, y pensamos que sería deseable, tanto desde el punto de vista profesional, como ético y humano, que este porcentaje disminuyera en el futuro. Así mismo, creemos muy elevado el número de pacientes que no tiene posibilidad de contactar con su alergólogo en caso de duda o reacción adversa.

P5. Biobadaser: Registro de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas.

L. Carmona, Comité Científico de BIOBADASER

Sociedad Española de Reumatología

Antecedentes y objetivos. La reciente aprobación de fármacos, obtenidos por biotecnología, frente a moléculas pro-inflamatorias en procesos artríticos, ha ampliado las expectativas de tratamiento de muchos pacientes. Sin embargo, y por su mecanismo de acción, implicado en otras respuestas beneficiosas del organismo, son de esperar acontecimientos adversos a largo plazo que no han aparecido en los ensayos clínicos. La Sociedad Española de Reumatología (S.E.R.) ha establecido un registro, que no exime de la notificación por las vías habituales, de acontecimientos adversos relevantes de pacientes con estos tratamientos, con el objetivo de analizar el riesgo asociado a estas terapias.

Métodos. Todos los socios registrados en la S.E.R. han sido informados del registro y tienen a su disposición el protocolo y los materiales de notificación. Se notificarán todos los pacientes que estén en tratamiento con terapias biológicas (fuera de ensayos clínicos), haciendo constar su fecha de nacimiento, sexo, diagnóstico reumatológico y fármaco utilizado y fecha de inicio. Cada paciente tiene un código aleatorio asignado. De cada paciente se recogerá en su evolución: fecha de interrupción del tratamiento y motivo y acontecimientos adversos. De los pacientes con acontecimientos adversos se recogerán además datos de tratamientos y enfermedades concomitantes. Se define acontecimiento adverso relevante como cualquier suceso, relacionado o no con el tratamiento, que, independientemente de la dosis, produzca la muerte, ponga en peligro la vida, precise de ingreso hospitalario o lo prolongue, o produzca una discapacidad persistente o importante. Para analizar el riesgo de acontecimientos adversos concretos se comparará la frecuencia de aparición de dicho acontecimiento en este registro frente a una cohorte nacional existente de artritis con otros tratamientos.

Resultados. El primer informe de resultados se emitirá en junio de 2001. Hasta el momento se han registrado un total de 372 pacientes (75% mujeres) y 377 tratamientos (325 infliximab, 52 etanercept). En total, se han comunicado 21 efectos adversos (12 infecciones, 1 citopenia, 1 neoplasia, 5 reacciones sistémicas y resto: otros). La terapia se suspendió en 19 ocasiones (13 por acontecimientos adversos, 5 por ineficacia y otra por otras causas).

Conclusiones. Este registro, permitirá conocer detalles de la supervivencia y de los efectos adversos que aparezcan a largo plazo con las nuevas terapias biológicas.

P6. Protocolo de estudio de hepatopatías asociadas a medicamentos en pediatría

M. I. Lucena González, M. A. Peiré, R. Andrade, M. R. Cabello Porras, J. A. González Correa, F. Sánchez de la Cuesta

Servicio de Farmacología Clínica y Unidad de Hepatología, Hospital Clínico Universitario «Virgen de la Victoria»,

Facultad de Medicina. Málaga.

CAP San Gervasio. Instituto Catalán de la Salud. Barcelona

La infancia abarca un periodo caracterizado por el crecimiento y el desarrollo en el que se lleva a cabo un paulatino proceso de maduración de órganos y sistemas que puede originar variaciones en la respuesta a los fármacos que a veces parecen paradójicas. La incidencia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pediatría es similar a la del adulto, representando un 2% de las admisiones de un hospital pediátrico. Sólo un pequeño porcentaje (menos del 8%) cursan con afectación hepática, que puede ir desde un ligero aumento de las transaminasas hasta una hepatitis fulminante.

Desde el punto de vista del metabolismo hepático, los niños presentan mayor cantidad de glutatión en el hígado (una de las principales moléculas para conjugar tóxicos e inactivarlos) así como una "hipertrofia" de ciertas vías metabólicas (como la sulfatación) que intentan compensar el déficit fisiológico de ciertas vías aún inmaduras (como la glucuronooconjugación). La ausencia de ciertas vías metabólicas detoxificadoras (que se expresan con el desarrollo), así como la existencia de ciertas vías aberrantes (de carácter compensatorio frente a las inmaduras) hacen que o bien no se detoxifiquen todos los fármacos o bien que se generen metabolitos extraños y únicos en la infancia. Este es uno de los puntos de inflexión que marca la diferencia respecto a los adultos: siempre habrá que indagar ante toda hepatopatía en la infancia sobre la existencia de un metabolito tóxico desconocido que por el propio desarrollo sólo aparecerá en la infancia, y no en la edad adulta.

A todo esto cabe añadir una Farmacogenética aún no expresada fenotípicamente, de modo que hasta los tres años de vida el patrón de metabolización es similar en los niños (por ejemplo, todos son acetiladores lentos), y a partir de entonces empieza a expresarse el fenotipo propio de cada niño. Por si fuera poco, existen además unas peculiares diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, que unidas a un constante crecimiento y desarrollo, así como a una patología exclusivamente pediátrica, hacen que los niños sean especialmente vulnerables a los efectos adversos de los medicamentos.

También el medicamento tiene su parte de culpa: los problemas en dosificación pediátrica y la inadaptación de las formas galénicas contribuyen a incrementar el riesgo. Añádase a esto el problema de la automedicación y la "interpretación" de la prescripción por parte de los padres. Además, la escasez de información pediátrica en este campo (pocos ensayos clínicos, escasas referencias bibliográficas) son circunstancias propicias para abonar el terreno de la hepatotoxicidad en pediatría.

Por eso, y ante la ausencia de investigación pediátrica, los niños siguen siendo "huérfanos terapéuticos". Ello es debido en parte a la escasa formación en Farmacología Clínica Pediátrica y también a la falta de motivación de la industria farmacéutica: el coste en investigación pediátrica supone 3-4 veces mayor inversión que un medicamento destinado a adultos. Además, los condicionantes éticos y la

complicada prescripción en niños agravan esta situación. Curiosamente, es el propio personal médico quien con mayor frecuencia se opone a realizar EC pediátricos, lo que delata la falta de formación en esta disciplina. A pesar de las lógicas limitaciones y contratiempos éticos, los EC pediátricos son viables y esenciales para el empleo seguro de los medicamentos en el niño.

A la vista de lo expuesto que duda cabe que resulta imperativo un trabajo en coordinación conjunta entre pediatras, hepatólogos y farmacólogos clínicos con objeto de realizar una vigilancia prospectiva de las hepatopatías asociadas a medicamentos en niños. El hígado es un órgano diana de reacciones adversas a los medicamentos y, aunque relativamente raras en el conjunto de las reacciones adversas, las hepáticas tienen una especial trascendencia por su gravedad potencial. De otra parte, hay una ausencia prácticamente total de estudios epidemiológicos diseñados para investigar prospectivamente la relación entre agentes farmacológicos entre otros factores y enfermedad hepática.

El objetivo sería establecer una red multicéntrica y multidisciplinaria de vigilancia enfocada en el diagnóstico de las hepatopatías asociadas a medicamentos en pediatría, donde se incorpore una actitud epidemiológica a las condiciones habituales de la práctica clínica.

Se propone un protocolo estructurado de recogida de datos de incidencias de hepatotoxicidad (datos demográficos y antropométricos; información relativa al fármaco, especialidad, pauta terapéutica, vías de administración, indicación y descripción de la reacción adversa y desenlace; medicación concomitante, pruebas diagnósticas y determinación de niveles plasmáticos; biopsia hepática) con criterios uniformes e internacionalmente aceptados del establecimiento de la causalidad y de la clasificación de la lesión hepatotóxica (criterios clínicos y anatomopatológicos).

Pensamos que la participación en un proyecto de investigación en un potente instrumento para favorecer un cambio cultural. Facilita una mayor atención y profundización sobre el tema objeto de estudio, fomenta un espíritu crítico y permite la transferencia a la práctica clínica de los resultados obtenidos, siempre en pro de los principales beneficiarios: los niños. Una epidemiología que produce datos y establece relaciones de causalidad es, en definitiva, una disciplina integrante de la inteligencia clínica.

Palabras clave: hepatotoxicidad, fármacos, pediatría

P7. Frecuencia de reacciones adversas a antiinflamatorios no esteroideos en atención primaria.

P. Ortega Molina, P. Astasio Arbiza, M. L. Gómez Rábago, A. Gil López-Oliva, R. Albaladejo Vicente, M. E. Calle Purón, V. Domínguez Rojas y Grupo de Trabajo de AINEs**

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina UCM; Área 1 de Atención Primaria (Insalud-Madrid)

Introducción. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) poseen una marcada actividad antiinflamatoria y un potente efecto antiálgico, por lo que gozan de una gran aceptación tanto entre el personal sanitario que los prescribe como entre los usuarios. Así durante 1999 en el ámbito del Insalud se prescribieron un total de 11.163.388 envases de este grupo terapéutico, lo que representa un importe superior a los trece mil millones de pesetas. Podemos decir que, en general, son fármacos bien tolerados y aunque la mayoría de sus efectos indeseados son leves o moderados, en ocasiones pueden llegar a ser graves. Si tenemos en cuenta que en los últimos años se han retirado del mercado algunos principios activos, debido a la alta incidencia de reacciones adversas, y por otra parte se están incorporando nuevos fármacos, se pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios de farmacovigilancia posteriores a su comercialización con el fin de evaluar su relación beneficio/riesgo en situación favorable. Por ello, nos planteamos realizar un estudio con el objetivo de describir la frecuencia de sospechas de reacciones adversas en pacientes tratados con AINE en Atención Primaria (Área 1-Insalud-Madrid).

Material y Métodos. Durante el período de tiempo comprendido entre marzo y diciembre de 2000 se ha realizado un estudio de diseño observacional prospectivo en una cohorte expuesta a diversos principios activos del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos. Se incluyeron pacientes procedentes de las consultas de diversos Equipos de Atención Primaria en los que se iniciaba un tratamiento, agudo o crónico, con un determinado AINE, tras obtener su consentimiento informado. Se elaboró un cuestionario específico en el que se recogía información demográfica, clínica y terapéutica del paciente, en tres momentos del estudio. En los pacientes cuyo tratamiento no superara los 30 días el cronograma que se siguió fue: inicio tratamiento (t0), fin tratamiento (t1) y a los 30 días de finalizar el mismo (t2); en el caso de iniciarse un tratamiento en el que las características del paciente permitieran presuponer que la duración del mismo sería superior al mes, el seguimiento fue: inicio (t0), a los 30 días del tratamiento (t1) y a los 90 días de su inicio (t2). Así mismo, en caso de sospecha de reacción adversa el cuestionario recogía aquella información necesaria para la posterior aplicación del algoritmo de Naranjo, con objeto de determinar el grado de imputabilidad de la misma.

Resultados. Inicialmente la población estaba constituida por 198 pacientes en los que se había pautado un nuevo tratamiento con un AINE, 10 de los cuales hubieron de ser rechazados por diversos defectos durante su seguimiento, lo que supone una tasa de pérdidas del 5,05%. La población real de estudio fue por tanto de 188 pacientes cuya media de edad fue de 52,47 años (DE = 19,02 años) y de los cuales el 68,6% eran mujeres (129/188). Los principios activos más frecuentemente prescritos fueron: Diclofenaco (27,7%), Ibuprofeno (26,0%), Naproxeno (9,0%), Aceclofenaco (7,4%) y Piroxicam (5,3%). El 4,8% de nuestra población (9/188) fue tratado con especialidades recientemente comercializadas cuyo principio activo es un inhibidor selectivo de la COX-2 (Rofecoxib y Celecoxib). En ningún caso los tratamientos pautados superaban la dosis diaria definida para cada uno de los principios activos. Durante el seguimiento se detectaron 34 sospechas de reacción adversa, que corresponden a 32 pacientes, puesto que en dos de ellos se observó más de una; lo que traduce una incidencia acumulada del 17%. La incidencia según localización por sistema fue, del 10,1% gastrointestinal, del 4,3% dermatológica, 0,5% renal y 2,1% afectación del SNC. Aunque del total de las RAM detectadas sólo el 34,4% se presentaron en varones, al estimar la incidencia de las mismas en el total de la población estudiada según sexo nos encontramos con que el riesgo absoluto para éstos fue del 18,6% (11/59) frente al 16,3% (21/129) entre la población femenina. El 75% de las reacciones adversas se observaron en

pacientes de más de 40 años, y el 43,75% en mayores de 60 años. La mayor incidencia de RAM se presentó en el grupo de mayores de 70 años (26,3%). De las 19 RAM gastrointestinales es de destacar que 6 se presentaron en pacientes mayores de 70 años a los que no se les había asociado protección gastrointestinal. El 100% eran RAM previamente descritas y en cuanto a su gravedad, el 87,5% eran leves, el 9,4% moderadas y el 3,1% (1/32) graves; el 43,8% fueron identificadas como probables y el resto como posibles. En el 65,6% de los casos fue necesario suspender el tratamiento tras la aparición de los síntomas. Solamente 4 RAM fueron notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia. La incidencia por principio activo fue: 15,4% (8/52) para diclofenaco, 12,2% (6/49) para ibuprofeno, 11,8% (2/17) para naproxeno, 7,1% (1/14) para aceclofenaco, 10% (1/10) para piroxicam y un 55,5% (5/9) para los inhibidores selectivos de la COX-2. De las 5 RAM detectadas entre los pacientes consumidores de inhibidores selectivos de las COX-2, tres tuvieron una localización dermatológica, una afectó del SNC y otra a nivel gastrointestinal.

Conclusiones. La frecuencia de reacciones adversas a AINE detectada en nuestra población se encuentra dentro del rango estimado para este grupo terapéutico (17%). No se observan diferencias significativas según sexo. Aunque con mucha cautela y precaución (5/9) queremos destacar la presencia de diferentes RAM entre los pacientes expuestos a los inhibidores selectivos de la COX-2.

** Grupo de Trabajo de AINE: M Alba, V Alda, C Balboa, I Castillo, JC Gamboa, R García, M López, V López, C Mateo, A Miquel, S Mollejo, I Nuñez, R de la Plaza, ML Sevillano, M Torres de Castro, FJ Vendrell, R Villanueva.

P8. Influencia del tabaco sobre la respuesta clínica a olanzapina en pacientes esquizofrénicos.

J. A. Carrillo, A. G. Herraiz, S. I. Ramos, G. Gervasini, S. Vizcaíno, J. Benítez

Departamento de Farmacología y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Badajoz.
Hospital Psiquiátrico Adolfo Díaz Ambrona, Mérida

Introducción

Olanzapina (OLZ) es un antipsicótico atípico que comparte propiedades estructurales y farmacológicas con clozapina. Ambos compuestos, olanzapina y clozapina, son sustratos del citocromo P450 1A2, un enzima que es inducible por el tabaco.

Objetivos

En este trabajo hemos analizado el efecto que el consumo de tabaco puede producir sobre las concentraciones plasmáticas de OLZ, así como en la respuesta clínica de los pacientes a la medicación antipsicótica.

Métodos

Hemos estudiado 17 pacientes, 8 fumadores y 9 no fumadores, que cumplieran un criterio diagnóstico compatible con esquizofrenia (DSM-IV). Los pacientes recibieron monoterapia con olanzapina (Zyprexa) durante la cena (aproximadamente a las 22:00 horas), como tratamiento habitual para la esquizofrenia, a una dosis media de 0,10 mg/kg en no fumadores y 0,14 mg/kg en fumadores ($p < 0,03$). A todos los pacientes se les aplicó el test BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) y Nordic Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) para valoración clínica y de reacciones adversas a la medicación, respectivamente.

Resultados

La concentración plasmática media de OLZ (ng/ml) resultó 4 veces mayor en no fumadores comparado con el grupo de fumadores ($54,4 \pm 9$ vs $15,6 \pm 11$) ($p < 0,0001$). Además, la mejoría clínica, evaluada como el porcentaje de cambio en el test BPRS, fue significativamente mayor ($p < 0,01$) en no fumadores (30,4%) comparado con el grupo de fumadores (12,5%).

Conclusiones

Nuestros resultados indican que el hábito tabáquico es un factor importante a considerar durante el uso clínico de OLZ en pacientes esquizofrénicos. Además, los cambios realizados en el consumo de tabaco de los pacientes, en tratamiento con OLZ, pueden alterar la farmacocinética de este compuesto y de este modo, su respuesta clínica.

P9. Tioridazina y riesgo cardiovascular.

A. Carvajal, J. García del Pozo

Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid

Antecedentes. La tioridazina es un neuroléptico fenotiazínico comercializado en España en 1960. Al grupo de las fenotiazinas pertenecen algunos de los fármacos neurolépticos más antiguos como la clorpromazina, flufenazina, perfenazina o trifluoperazina. De acuerdo con su mecanismo de acción la tioridazina puede considerarse como un antagonista de receptores D2 con independencia de que también se comporte como anticolinérgico, antihistamínico y bloqueante de receptores alfa adrenérgicos. La tioridazina a dosis equiefectivas ha demostrado una eficacia similar en el tratamiento de la esquizofrenia a la de otros neurolépticos con los que ha sido comparada. En el tratamiento de las demencias, los escasos estudios existentes no avalan el uso de tioridazina. La asociación de tioridazina con riesgo cardiovascular fue descrita por primera vez en 1963 a propósito de la publicación de dos casos de alteraciones del electrocardiograma con resultado mortal. Nos proponemos conocer el riesgo cardiovascular asociado a la tioridazina.

Métodos. Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura médica en las bases de datos Medline, Embase e Idis. Igualmente se han utilizado distintos "buscadores" como Google para encontrar documentos a tal efecto. También se ha recurrido a la recogida de series de casos notificados provenientes de distintas fuentes.

Resultados. Se han encontrado numerosos casos publicados en la literatura que asocian tioridazina con distintos riesgos cardiovasculares. Igualmente, se dispone de series notificadas provenientes del Sistema Español de Farmacovigilancia y de otras fuentes. Se han encontrado dos estudios sobre el metabolismo de tioridazina que resultan de interés para la identificación de estos riesgos. Finalmente, se han identificado cuatro estudios observacionales y un ensayo clínico en 9 voluntarios sanos que pueden ser considerados como de una gran importancia para identificar los riesgos cardiovasculares atribuidos al uso de tioridazina. En estos estudios se han abordado desde las alteraciones del espacio QT como variable predictora de riesgo de arritmias cardíacas hasta la muerte súbita.

Conclusiones. La tioridazina es un neuroléptico clásico utilizado ampliamente tanto en el ámbito especializado de la psiquiatría como en el ámbito de la atención primaria. En la indicación en la que ha demostrado su utilidad, el tratamiento de la esquizofrenia, presenta una eficacia similar a la de otros antipsicóticos clásicos; no existen comparaciones fiables con antipsicóticos atípicos. La posible ventaja de una menor frecuencia de efectos extrapiramidales no está clara cuando se utilizan dosis equiefectivas a las de otros neurolépticos clásicos. A través de las evidencias disponibles, la tioridazina se asocia con un riesgo mayor de alargamiento del espacio QT y por otra parte de muerte súbita, lo que resulta congruente si admitimos que existe un continuum entre la alteración electrocardiográfica y el desenlace fatal que pudiera darse en algunos pacientes. Todo esto ha sido observado a través de distintos estudios epidemiológicos de manera consistente: ningún neuroléptico, salvo la tioridazina, ha aparecido de forma reiterada asociado a los riesgos cardiovasculares que se valoran. La asociación en el caso del alargamiento del espacio QT es dosis dependiente.

P10. Hemorragia digestiva alta asociada a antiinflamatorios no esteroideos.

R. Huarte, L. Enciso, B. Echávarri

Hospital de Alcañiz. Centro de Salud de Alcañiz

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen uno de los grupos terapéuticos más ampliamente utilizados, debido al elevado número de prescripciones médicas y al alto porcentaje de automedicación que se da con estos fármacos.

En el conjunto de los pacientes hospitalizados, el 20-40% de todos los efectos secundarios inducidos por medicamentos afectan al tracto gastrointestinal. De estas reacciones adversas a fármacos una de las más graves es la hemorragia digestiva, siendo los AINES los causantes de la mayoría.

Se estima que la hemorragia digestiva es una de las urgencias médicas más frecuentes y es causa de muerte en un 5 al 20% de los casos.

Objetivo: Estimar la incidencia de hemorragias digestivas altas (HDA) registradas en el año 2000 en el Hospital Comarcal de Alcañiz y su asociación con la ingesta de AINES.

Material y Métodos: Como fuente de información se utilizó la base de datos de todas las altas codificadas en el hospital según la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica (CIE-9-MC). De ella se seleccionaron los códigos que incluyen las úlceras gástricas y duodenales con hemorragia, las gastritis erosivas hemorrágicas y las hematemesis, melenas y hemorragias en el tracto gastrointestinal no especificadas.

Se obtuvo una muestra de 141 historias clínicas con alguno de estos códigos y de ellas se revisaron las que incluían los códigos E935.3 y E935.6 que son los que corresponden a reacciones adversas a salicilatos y otros AINES. Se elaboró una hoja de recogida de datos donde se registraba la edad, sexo, CIE-9-MC, diagnóstico por gastroscopia y clasificación de Forrest de la actividad de sangrado, hemoglobina, hematocrito y factores de riesgo (antecedentes de patología digestiva, alcohol, tabaco, ingesta de gastroerosivos...).

Resultados: Se obtuvo una muestra total de 141 casos de HDA, 90 en varones (63,8%) y 51 en mujeres. En 50 casos (35,5%) había antecedentes claros de ingesta de fármacos, presuntamente causales, durante la semana previa al episodio hemorrágico. La gastroscopia reveló que la causa de la hemorragia era una úlcera gástrica en 22 de los casos y una úlcera duodenal en 9. En 8 casos se hizo un diagnóstico de gastritis hemorrágica y en 2 se atribuyó a úlceras esofágicas. En los 9 casos restantes no se pudo disponer de informe endoscópico.

Entre los casos de HDA se apreció un predominio claro de los varones (relación de 1,76 varones por cada mujer en el total y 1,9 en las asociadas a AINES) y de las personas de edad avanzada (media de edad de 61,4 para los hombres y 68,4 para las mujeres).

El 28% de los pacientes con HDA por AINES necesitaron transfusiones y atendiendo a criterios como la clasificación de forrest de sangrado, niveles de hemoglobina y hematocrito, TA, FC y el juicio clínico, 22 (44%) se consideraron de gravedad moderada, 18 (36%) como graves y 10 (20%) como leves.

En cuanto al tipo de AINE responsable de la HDA, en 28 (56%) estaba implicado el ácido acetilsalicílico, seguido por diclofenaco en 7 (14%), y el resto repartido entre 8 fármacos. El 42% de los pacientes había ingerido AINES como automedicación principalmente AAS, con consumos esporádicos, frente a los tratamientos prescritos por un médico que fueron por lo general de carácter crónico.

En 15 pacientes se pudieron identificar antecedentes de enfermedad ulcerosa y 11 de ellos llevaban gastroprotector. Otro factor de riesgo como la ingesta de alcohol y el tabaquismo se observaron en solo 3 de los casos de HDA por AINES, mientras que se elevaba a 17 en el total de HDA. Todas las HDA asociadas por AINE supusieron la causa de ingreso del paciente y sumaron un total de 307 estancias con una media de 5,9 días por paciente (2 a 23).

Conclusiones: El predominio de los varones y de los pacientes de edad avanzada entre los casos de HDA ha sido constatado por otras publicaciones en nuestro país. Es importante advertir que pacientes con elevado riesgo de padecer una HDA por sus antecedentes, habián ingerido AINES como automedicación, en ocasiones de forma duplicada en distintos medicamentos. Sería importante una labor de educación sanitaria para prevenir en lo posible una patología grave, frecuente y que genera un importante consumo de recursos sanitarios.

P11. Control de los pacientes anticoagulados desde atención primaria. A propósito de un caso.

L. F. Reboza Domínguez, A. D. Sánchez González, M. C. Paniagua Martínez, M. A. Teillet

Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

El tratamiento anticoagulante (ACO) constituye la terapéutica de elección en pacientes con enfermedad tromboembólica o con alto riesgo de desarrollarla, lo que hace que su uso se encuentre cada vez más extendido en el medio intra y extrahospitalario. El ACO más frecuentemente utilizado en España es el acenocumarol (Sintrom® en comprimidos fraccionables de 4 mg y Sintrom® de 1 mg).

La monitorización del efecto anticoagulante se realiza mediante la determinación del tiempo de protrombina expresado como cociente normalizado internacional (INR) cuyos valores aceptados para la mayoría de las patologías oscila entre 2 y 3,5.

Presentamos el caso de un varón de 76 años con antecedentes personales de fibrilación auricular, accidentes isquémicos transitorios de repetición e infarto isquémico frontal que a raíz de un ingreso previo por un proceso respiratorio inicia tratamiento con ACO. Su historia social reflejaba que era soltero, vivía solo en el medio rural y presentaba presbiacusia severa. Acude a Urgencias por un traumatismo directo sobre el hombro derecho objetivándose en la exploración un gran hematoma en el hemitórax ipsilateral. La radiografía y la bioquímica eran normales. El hemograma mostraba anemia severa (Hb 8,1g) y alteración de los tiempos de coagulación con INR de 10,6.

La atención primaria (AP) a pesar de sus limitaciones es un medio óptimo para el control de la ACO presentando una serie de ventajas respecto a la atención especializada: mejor accesibilidad, posibilidad de educación sanitaria e integración del tratamiento ACO en los cuidados globales del paciente.

La aplicación del modelo bio-psico-social por el médico de AP permite establecer indicaciones y contraindicaciones (c.i.) del tratamiento ACO fuera de las estrictamente médicas. La valoración del candidato al tratamiento se realizaría sobre la base de datos médicos y una historia social que incluiría un test para la detección del paciente frágil (nosotros empleamos el cuestionario de Barber aplicado a pacientes de más de 75 años, que incluye 9 ítems. En este test, un punto o más sugiere paciente de riesgo).

En nuestro caso nos encontramos con un paciente que cumple criterios médicos para encontrarse anticoagulado pero que se encuadra dentro del perfil de fragilidad. Por ello consideramos que la indicación del tratamiento fue desacertada al no valorarse sus condicionantes sociales.

Conclusiones: 1) La AP supone un medio óptimo para el control de la ACO; 2) La atención integral del paciente desde AP permite detectar c.i. de tipo social para la ACO; 3) Es necesario la implantación en AP de protocolos de valoración y seguimiento de los pacientes ACO que recojan variables médicas y sociales.

P12. Hepatotoxicidad inducida por flutamida.

Z. Thole, M. E. Salgueiro, G. Manso, A. Hidalgo

Centro de Farmacovigilancia Regional del Principado de Asturias

Antecedentes y objetivo: La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo, comercializado en España desde 1987, y utilizado frecuentemente en el tratamiento del cáncer de próstata. La hepatotoxicidad constituye una de sus principales reacciones adversas. Suele tener una evolución favorable al suspender el fármaco, pero se han comunicado, ocasionalmente, desenlaces fatales. La gravedad y evolución de la hepatotoxicidad no parecen estar relacionadas con la dosis, que está bien estandarizada en el tratamiento del cáncer de próstata. Otros factores como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de toxicidad hepática, ó la gravedad desde su inicio podrían ser indicadores de la posterior evolución.

El objetivo de este trabajo de investigación ha sido analizar las características de presentación y evolución de la hepatotoxicidad inducida por flutamida

Método: Hemos estudiado la hepatotoxicidad inducida por flutamida utilizando dos fuentes de información: 1) casos publicados en la literatura médica desde el 1/01/66 hasta el 30/10/99, y 2) casos recogidos en FEDRA desde el 1/10/82 hasta el 5/06/00. En ambas fuentes hemos analizado los periodos de latencia (PL) y recuperación (PR). También analizamos los datos de la bioquímica hepática y en los casos de la literatura, además comparamos estos datos entre los pacientes recuperados y los fallecidos.

Resultados: La hepatotoxicidad inducida por flutamida mostró un PL similar en los casos recogidos en la literatura y en FEDRA ($17,4 \pm 2,3$ vs. $19,1 \pm 4,2$ semanas, respectivamente). También fueron similares los PR ($8,9 \pm 1,4$ vs. $7,2 \pm 1,2$ semanas).

De los casos recogidos en la literatura evolucionaron favorablemente el 74,2 % (n = 23), frente a un 25,8 % (n = 8) que presentó una evolución fatal. En los casos recogidos en FEDRA la evolución fue favorable en un 89,7 % (n = 34), fatal en un 7,5 % (n = 3), y desconocida en el 2,6 % (n = 2).

Cuando se compararon los periodos de latencia que presentaron los casos de evolución favorable y desfavorable no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en los casos de la literatura (PLrecuperados = $16,8 \pm 2,4$; PLfallecidos = $19,7 \pm 5,8$ semanas), ni en los casos de FEDRA (PLrecuperados = $19,0 \pm 4,6$; PLfallecidos = $24 \pm 14,4$ semanas).

Los valores de las pruebas hepáticas se encontraban elevados tanto en los casos publicados como en los recogidos en FEDRA. Para los casos de la literatura, los fallecidos mostraron valores medios superiores a los obtenidos en los recuperados, pero la diferencia sólo fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para los valores de bilirrubina total ($13,7 \pm 2,1$ vs. $22,3 \pm 3,4$ mg/dl).

Conclusiones: La hepatotoxicidad inducida por flutamida presenta un periodo de latencia cuyo valor medio oscila entre las 15,1 y las 23,3 semanas, del que no depende su evolución posterior. Al menos tres cuartas partes de los casos evolucionan favorablemente en un plazo medio de 7,5 a 8,4 semanas tras la retirada. Las pruebas hepáticas parecen mostrar valores superiores en los casos de evolución desfavorable, encontrándose los valores de bilirrubina total significativamente elevados en estos pacientes.

P13. Reacciones adversas de la inmunoterapia con alérgenos en un centro de atención primaria.

A. V. Aragón Recio, F. Ramos Benítez, J. García Rodríguez, J. L. Andrades Gómez, V. Cózar Murillo,

G. Gigato Gómez, C. S. Saladillo

Hospital Punta Europa. Policlínica Andrea Regina de Algeciras

Introducción y Objetivos.- La inmunoterapia con alérgenos consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico a un sujeto alérgico para mejorar la sintomatología causada por la exposición al alérgeno causante. Sin embargo, este tipo de tratamiento no está exento de efectos adversos, tanto locales como sistémicos, y que en algunos casos pueden llegar a amenazar la vida del paciente. Precisamente, una de las razones por las que el médico general y de familia ha estado más remiso al uso de las vacunas de la alergia la constituye la inseguridad, aparente o real, de dichas vacunas. Pues bien, con este estudio vamos a tratar de analizar los efectos secundarios que los usuarios de estas vacunas han presentado y su grado de satisfacción, en un Centro de Atención Primaria (CAP).

Material y Métodos.- Se trata de un estudio observacional, descriptivo-prospectivo, sobre un total de 81 usuarios de vacunas alérgicas atendidos en nuestro centro durante el año 2000, a los que se les pasó un cuestionario diseñado por nosotros donde se contemplaban 14 ítems con los que se recogían datos como la edad, sexo, nivel de estudios, reacciones adversas, alérgeno más prevalente...

Resultados.- Del total de usuarios atendidos en nuestro centro el 66.6% fueron hombres y el 33.4% mujeres, siendo menores de 25 años el 33.3%, de edades comprendidas entre los 25 y los 50 años el 59.3%, y mayores de 50 años el 7.4%. El alérgeno más prevalente fueron los ácaros del polvo doméstico (43.4%), seguidos de los pólenes de plantas (30.2%), proteínas de animales (17.1%), hongos (5.6%), y veneno de himenópteros (3.7%), por este orden. Del total de usuarios, presentaron reacciones adversas el 26% frente a un 74% que no las presentaron. Dentro del primer grupo, el 85.7% tuvieron reacciones adversas locales como prurito, enrojecimiento, y/o dolor, siendo el más prevalente el enrojecimiento; el 14.3% tuvieron reacciones no específicas como por ej. malestar, cefaleas, náuseas, ...; y no se dió ningún caso de reacciones sistémicas leves (rinitis y/o asma leve), de reacciones sistémicas que no amenazan la vida (urticaria, angioedema o asma moderado), ni de reacciones sistémicas que amenazan la vida (asma grave y/o shock anafiláctico). Por otro lado, están satisfechos con el tratamiento y sienten que han mejorado su "alergia" el 74% de los pacientes, frente a un 26% que opinan lo contrario. En ninguno de los casos, se detectaron diferencias significativas en cuanto a la edad o el sexo.

Conclusiones.- Atendiendo a estos datos podemos concluir que la inmunoterapia con vacunas alérgicas posee una aceptable eficacia y seguridad para el paciente alérgico, con una adecuada relación beneficio/riesgo, siendo bastante improbable la posibilidad de una reacción sistémica fatal. No obstante, y dado que cualquier reacción sistémica es inaceptable, creemos necesario que se establezcan correctamente sus indicaciones y se extremen las precauciones a la hora de su administración, afín de minimizar al máximo los riesgos de la inmunoterapia y aumentar su seguridad.

P14. Antidepresivos tricíclicos: Efectos cardiotóxicos. A propósito de un caso.

A. M. Garrido Calvo, M. J. Bruscas Alijarde, S. Medrano Sanz, M. C. Garrido Calvo, P. J. Pinós Laborda,
M. P. Gabás Ballarín

C. S. Delicias Sur, C. S. Torre Ramona. Zaragoza

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son fármacos de primera línea en el tratamiento de la depresión mayor. Ejercen su efecto a través de la inhibición de la recaptación presináptica de la noradrenalina y la serotonina, fundamentalmente. Algunos, además, presentan cierta acción antihistamínica. Todos tienen, en mayor o menor medida, efectos anticolinérgicos.

De la acción sobre estos neurotransmisores derivan los múltiples efectos secundarios que pueden inducir. Los más frecuentes son la sedación (somnia, ataxia, temblor fino...), efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, dificultad de la acomodación visual, aumento de la presión intraocular, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia e hipotensión ortostática), y los efectos cardiovasculares. Administrados en las dosis terapéuticas habituales, los ATC pueden provocar taquicardia, aplanamiento de las ondas T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST en el electrocardiograma. A niveles plasmáticos altos, estos fármacos se vuelven arritmogénicos.

Por tanto, en pacientes con depresión y antecedentes de trastornos cardíacos, es preferible el uso de bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina, cuyos efectos secundarios cardiovasculares suelen ser menos grave. En el supuesto de precisar la administración de ATC deben iniciarse a dosis bajas aumentándose de forma gradual, mientras se controla estrechamente la repercusión cardíaca.

Caso clínico: Mujer de 69 años de edad, con antecedentes de HTA, lumbalgia y dolores articulares, que es remitida al servicio de urgencias hospitalario por presentar disnea de carácter progresivo hasta hacerse de mínimos esfuerzos y se acompaña de opresión precordial y palpitations rápidas. El inicio del cuadro se relaciona con la introducción de tratamiento antidepresivo (paroxetina y tricíclicos), de forma similar a lo que ocurrió tres meses atrás. En la exploración la paciente se encontraba consciente, con discreta palidez y taquipneica. En la auscultación cardio-pulmonar se escuchaban latidos arrítmicos a 140, con segundo ruido desdoblado y crepitantes en ambas bases y campos medios. Abdomen sin datos de interés. No edemas distales. TA: 220/110mmHg.

Exploraciones complementarias: ECG: ACxFA a 140 x', con imagen de BRIHH.

Radiografía de torax: cardiomegalia grado II. Signos de edema intersticial. Derrame pleural bilateral. Elongación y calcificación aórtica.

Evolución: Durante su estancia, mejora de forma notable al retirarle los medicamentos antidepresivos y con la toma de digitálicos, no logrando la remisión de la arritmia, aunque sí se controla la frecuencia cardíaca.

Conclusiones: Los antidepresivos tri y tetracíclicos son medicamentos que han de ser utilizados con sumo cuidado si existe patología cardíaca de base. A dosis terapéuticas pueden provocar taquicardia, aplanamiento de ondas T, prolongación de intervalo QT y depresión del segmento ST en el ECG. Con niveles plasmáticos altos, estos fármacos se vuelven arritmogénicos. También se ha observado una elevada incidencia de episodios hipertensivos, en quienes reciben tricíclicos.

P15. Pseudoporfiria medicamentosa por diclofenaco

P. Zaballos, V. Echevarría, A. M. Garrido, N. Balcells, M. Navarro, M. P. Grasa, F. J. Carapeto

Departamento de Dermatología. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza

Las porfirias son afecciones relativamente raras debidas a un error congénito o adquirido, en la vía metabólica que conduce a la formación del hemo (constituyente de la hemoglobina). Como consecuencia de estos defectos enzimáticos que intervienen en dicha vía metabólica se produce el acúmulo de metabolitos intermedios (las porfirias o precursores) que provocan las manifestaciones clínicas características de estos procesos (fotosensibilidad, fragilidad cutánea y formación de ampollas y cicatrices en zonas fotoexpuestas). Se llama pseudoporfiria a aquella afectación que presenta las mismas manifestaciones clínicas de las porfirias pero cursando con niveles normales en sangre, orina y heces de porfirinas y sus precursores.

Presentamos un caso de pseudoporfiria (confirmada analítica e histológicamente) medicamentosa inducida por diclofenaco y cuya relación causal fue diagnosticada definitivamente por una prueba de provocación realizada por el paciente.

P16. Vasculitis leucocitoclástica inducida por acenocumarol.

P. Zaballos, G. Simal, J. Rodero, R. Cornudella, J. Martín, M. P. Grasa, F. J. Carapeto

Departamento de Dermatología. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza

Introducción: los anticoagulantes de la familia de las cumarinas son fármacos muy utilizados para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica arterial y venosa. El efecto secundario más frecuente es la aparición de hemorragias debido al descenso excesivo de los factores procoagulantes. A nivel cutáneo, se han descrito alteraciones como el síndrome de los dedos de los pies purpúricos, la necrosis cutánea inducida por warfarina y reacciones de hipersensibilidad de tipo vasculítico. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló una vasculitis leucocitoclástica asociada a la ingesta de acenocumarol (Sintrom.).

Caso clínico: paciente de 65 años en tratamiento con acenocumarol por valvulopatía mitral. Al aumentar la dosis de dicho fármaco, comienza con lesiones purpúricas palpables, petequiales y equimóticas, vesículas hemorrágicas y ulceraciones. Se localizan en piernas, brazos, abdomen y glúteos. El estudio histopatológico evidenció una vasculitis leucocitoclástica. El resto de exámenes complementarios fueron normales, incluyendo los niveles de proteínas C y S. se suspendió el tratamiento con acenocumarol y se le administraron corticoides sistémicos y azatioprina.

Conclusiones: realizamos una revisión de las alteraciones cutáneas que pueden aparecer asociadas a la utilización de acenocumarol. Presentamos un nuevo caso de vasculitis leucocitoclástica inducida por acenocumarol.

P17. Caso de hipersensibilidad.

G. Rodríguez Torné, M. J. Martín Barranco, J. F. Marín Pozo, M. Arrazola Saniger

Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén. Universidad de Jaén

Antecedentes y objetivos: Son numerosos los fármacos antineoplásicos que presentan hiperpigmentación cutánea u otra alteración dermatológica en sus reacciones adversas. En el caso que nos compete se presenta una hiperpigmentación de tipo purpureo debido, presumiblemente, al empleo de tegafur como tratamiento de un carcinoma de vejiga.

El tegafur es un derivado del 5-fluorouracilo, en el cual se transforma tras su metabolización mediante las enzimas microsomiales hepáticas, siendo la alternativa por vía oral a la administración intravenosa de dicho fármaco.

En cuanto a reacciones adversas, el tegafur presenta una incidencia similar respecto a su predecesor. Las reacciones hematológicas son las más importantes, destacando entre ellas la trombocitopenia y la leucopenia, presentándose ambas de forma dosis-dependiente, mientras que las reacciones cardiovasculares cursan con hipotensión y enrojecimiento (1).

Otro tipo de reacciones son las producidas a nivel del sistema nervioso central, las de tipo gastrointestinal y las dermatológicas.

Método: Varón de 62 años y 55 Kg de peso que acude al servicio de urgencias por presentar hematuria franca de repetición acompañada de síndrome miccional, motivo por el cual se ingresa en el servicio de urología de nuestro hospital.

Las pruebas de laboratorio practicadas estuvieron dentro de los rangos de normalidad salvo la aparición de sedimento urinario con 25 hematíes por campo. Se le realizó una ecografía abdominal y vésico-prostática, poniendo de manifiesto una masa intraluminal vesical de cuatro centímetros con imagen de infiltración de la pared vesical, próstata y vesícula seminal derecha.

Ante los hallazgos encontrados, sugerentes de una neoformación en vejiga, se le practicó una resección transuretral vesical, confirmándose en el estudio anatómico-patológico la presencia de un carcinoma papilar de células transicionales, en la pared lateral derecha y cara anterior.

Tras el alta se le indicó como tratamiento domiciliario Utefos, 400 mg cada doce horas durante un año, Baycip, 500 mg cada doce horas y Anagasta, 20 mg cada veinticuatro horas.

A los tres días del alta médica acude al servicio de urgencias por síndrome febril acompañado de erupción cutánea no pruriginosa de aspecto purpúrico con predominio en extremidades inferiores, que comenzó tras veinticuatro horas de iniciar el tratamiento. Los datos de laboratorio reflejaron leucocitosis, trombocitosis, ligero deterioro de la función renal y sedimento de orina con hematuria y proteinuria.

Dado que anteriormente el paciente había estado en tratamiento con ciprofloxacino y pantoprazol sin ninguna complicación, se relacionó la aparición de las lesiones cutáneas con la administración de tegafur, por lo que procedió a la retirada del mismo. Los síntomas remitieron progresivamente tras 48 – 72 horas desde su retirada.

Resultados: Ante los hallazgos clínicos obtenidos y la presencia de valores normales en las cifras de plaquetas, el diagnóstico se orientó hacia las distintas entidades que cursan con púrpura no trombocitopénica. Con el antecedente de la ingesta de fármacos se planteó como primera opción que se tratase de una vasculitis por hipersensibilidad. La principal manifestación clínica es la afectación cutánea, púrpura palpable y las lesiones urticariformes (2). Una entidad diferenciada es la púrpura de Schönlein-Henoch, que se caracteriza por la aparición de forma brusca de fiebre alta, púrpura vasculítica, artralgias y afectación de otros órganos diana dando clínica de dolor abdominal, más frecuente en niños, glomerulonefritis focal manifiesta por hematuria y proteinuria siendo ésta más típica en adultos.

Conclusiones: En el caso presentado se concluyó en este diagnóstico, relacionándose con el empleo de tegafur por lo que fue necesario su suspensión. Se trata de un efecto secundario no dosis dependiente y de carácter idiosincrático por lo que no es previsible su aparición y tampoco se dispone de profilaxis. La única medida terapéutica eficaz es la suspensión del fármaco.

Su sustitución por su análogo estructural 5-fluorouracilo como alternativa al tratamiento no nos ofrece un margen de seguridad lo suficientemente amplio en su empleo, ya que dada la similitud entre las dos moléculas cabe esperar la aparición de efectos adversos similares.

La imputabilidad del tegafur a dicha reacción adversa fue analizada por el algoritmo de Naranjo y por el de Kramer, dando una relación entre agente inductor y efecto adverso de probable para el primero y de posible para el segundo.

Bibliografía: (1) Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000. Madrid 2000. (2) Richard J. Glassok y cols. Glomerulopatías asociadas con enfermedades multisistémicas. En Harrison. Medicina Interna vol 2. Duodécima edición. Madrid 1991; 1368.

P18. Hepatotoxicidad en el tratamiento con asparaginasa.

M. Arrazola Saniger, A. Ramírez Arrazola, G. Rodríguez Torne, M. M. Hermoso Castro, M. J. García Ruiz

Universidad de Jaén. Hospital Universitario Ciudad de Jaén

Antecedentes y objetivos. La asparaginasa es un citostático empleado en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Ciertos tejidos neoplásicos no pueden sintetizar asparagina necesaria para la síntesis proteica, por lo que tienen que obtenerla del medio extracelular. La asparaginasa actúa hidrolizando la asparagina a ácido aspártico y amoníaco produciendo tras su administración una rápida deplección del aminoácido circulante y, como consecuencia, la muerte de las células neoplásicas al inhibirse la síntesis proteica. Aunque se creyó que la acción del enzima solo se producía sobre las células neoplásicas, se ha comprobado que también afecta a otras células, principalmente a aquellas que tienen una síntesis proteica elevada. Se obtiene a partir de *E. coli* y *Erwinia garotovor*. Se puede administrar por vía intravenosa e intramuscular. Posee una vida media comprendida entre 8-30 horas. Sus efectos adversos más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad, disminución de algunos factores de la coagulación, anorexia, náuseas y vómitos, pancreatitis, hepatotoxicidad y neurotoxicidad. Aumenta su toxicidad la administración conjunta con metotrexato, citarabina y vincristina y potencia el efecto de los anticoagulantes orales. El objetivo del presente trabajo es describir la frecuencia de hepatotoxicidad asociada a la administración de asparaginasa en el Hospital Universitario Ciudad de Jaén.

Métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de una muestra de 4 pacientes ingresados en el Servicio de Hematología durante el periodo de tiempo comprendido entre octubre de 2000 a marzo de 2001 en tratamiento con asparaginasa por leucemia linfoblástica aguda en tres casos y linfoma linfoblástico B en un caso. La edad de los pacientes está comprendida entre los 21 y 55 años. El tratamiento se llevó a cabo según protocolo PETHEMA LAL-96 en el que esta incluida la asparaginasa durante tres días en la segunda, tercera y cuarta semanas.

Resultados. Todos los pacientes presentaron signos y síntomas de daño hepático, tales como astenia, náuseas y vómitos, dolor abdominal e ictericia, que fueron confirmadas mediante la realización de pruebas bioquímicas, tal como se establece en la Alerta de Farmacovigilancia de 1.993 nº 5 que considera daño hepático cuando existe aumento superior a dos veces el límite normal (2N) en SGPT o en la bilirrubina conjugada o existe un aumento superior de 2N en la SGOT, en la fosfatasa alcalina (FA) y en la bilirrubina total. Se consideran valores normales de SGPT: 10-35; bilirrubina conjugada: 0-0,25; SGOT: 0-32; FA: 0-240 y bilirrubina total: 0-1. Siguiendo estos criterios se observó que el paciente 1 presentaba los siguientes valores en las determinaciones bioquímicas: SGPT 187; bilirrubina conjugada 12,6; SGOT 139; FA 780; bilirrubina total 14,1. El paciente 2 tenía los siguientes valores bioquímicos SGPT 210; bilirrubina conjugada 6,7; SGOT 162; FA 627 y Bilirrubina total 8,3. En el paciente 3 los valores de las determinaciones bioquímicas fueron, SGPT 60; bilirrubina conjugada 0,4; SGOT 53; FA 376 y bilirrubina total 1,3. El paciente 4 mostró los siguientes resultados en las determinaciones bioquímicas, SGPT 78; bilirrubina conjugada 1,4; SGOT 64; FA 296 y bilirrubina total 2,7. También se observó que todos los pacientes presentaban alteraciones importantes en la coagulación plasmática viéndose alterado, el tiempo de protrombina, el tiempo de cefalina, el fibrinógeno y la antitrombina III.

Conclusiones. El tratamiento con asparaginasa está asociado a daño hepático grave como hemos observado en los pacientes 1, 2 y 4 de nuestro estudio. En el paciente 1 fue necesario suspender la medicación en la tercera semana. Sin embargo, se mantuvo en los otros dos pacientes hasta completar las tres semanas de tratamiento tras una valoración de la relación beneficio riesgo. Posteriormente a la supresión del tratamiento, se ha realizado un seguimiento sistemático de todos los pacientes observándose una normalización de los parámetros bioquímicos hepáticos lo que ha permitido continuar con el régimen de tratamiento previsto.

P19. ¿Utilizamos bien los colirios?

R. Cuartero Gutiérrez**, C. Kaufmann Alis*, A. Viñuales Latorre*, Y. Ribera Giménez*, L. Martínez Panzano*, C. Pardos Solana*, M. Rivarés Calvete***

* Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. * DUE Servicio de Enfermería de Clínica Santiago de Huesca.

*** DUE Centro de Salud Pirineos de Huesca

Objetivos: Conocer qué porcentaje de los pacientes ingresados en nuestra clínica ha utilizado en alguna ocasión colirios oculares, así como las características generales de estos pacientes y cuantos lo hacen de forma correcta.

Ámbito del estudio: Clínica Santiago de Huesca.

Sujetos: Pacientes ingresados en la Clínica Santiago.

Diseño: Estudio descriptivo transversal.

Material y métodos: El personal de enfermería ha entrevistado a todos los pacientes ingresados en la Clínica Santiago de Huesca desde el 15 de Febrero al 15 de Marzo sobre el uso de colirios oculares recogiendo las siguientes variables: sexo, edad, motivo de ingreso, uso en alguna ocasión de colirios y si se comprimen el ángulo interno del ojo tras su aplicación. Posteriormente han informado del uso correcto de los colirios a aquellos pacientes que no lo hacían.

Resultados: Durante este periodo de tiempo han ingresado 96 pacientes siendo el 50% hombres y el 50% mujeres con una media de edad de 53 años (mínimo 15 y máximo 87).

- Los motivos de ingresos fueron los siguientes: para intervenciones quirúrgicas (IQ) fueron el 83% (n= 80), siendo las cataratas el motivo mayoritario con 26 pacientes seguido de IQ de Cirugía General con 22, IQ de ORL con 14, IQ de traumatología con 12 y de ginecología con 6. Otros motivos fueron: Hemorragia digestiva 4 pacientes, quemaduras, ACV, prostatitis, bursitis y dolor abdominal a estudio, todos ellos con 2 pacientes.
- Han precisado colirio en alguna ocasión el 68,75% (n= 66). De estos 66 pacientes, solamente 1 de ellos se comprimía el ángulo interno del ojo tras su administración.

Conclusiones: Un porcentaje elevado de los pacientes ingresados en nuestra Clínica han precisado en alguna ocasión colirios oculares, no aplicándolos correctamente el 98,5% de los pacientes.

A excepción de un paciente nadie les ha informado de la aplicación correcta, agradeciendo al personal de enfermería la labor docente desarrollada. Necesidad de promover actividades en Educación Sanitaria e incorporarlas al trabajo diario, pudiendo minimizar efectos secundarios a fármacos con un coste nimio.

P20. Anemia Hemolítica Autoinmune Grave inducida por piroxicam.

M. García, E. Maciá, J. M. Vagace, F. Bueno, J. Barquero, J. A. Carrillo

Servicios de Hematología, Urgencias y Medicina Interna, Hospital Provincial de Badajoz.
Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura

Antecedentes

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) asociada a piroxicam es un cuadro clínico grave del que se han recogido muy pocos casos en la literatura. Este cuadro puede confundirse con una AHA común ya que suele presentar un test de Coombs directo positivo. No obstante, en la anemia hemolítica inmune de origen farmacológico, el mecanismo de la hemólisis varía atendiendo a la naturaleza del medicamento.

Objetivos

Descripción de un caso de AHA asociado a la ingesta de piroxicam.

Métodos

Evaluación clínica en un paciente de 58 años en tratamiento crónico con Tarka® (tandolapril 2 mg + verapamilo 180 mg) durante aproximadamente año y medio al que se le asocia una ingesta concomitante de Feldene Flas® (piroxicam 20 mg), por dolor lumbar, a dosis de 1 comprimido diario durante 4 días.

Resultados

La historia clínica refiere un paciente con antecedentes de poliomielitis, hipertensión e hiperlipemia, bebedor moderado y fumador de 20 cig./día. Acude a urgencias con un cuadro de ictericia de unos 15 días de evolución, sin prurito ni acolia, con coluria y astenia de aproximadamente una semana de evolución, con un ritmo intestinal normal. La exploración física era normal, excepto la ictericia en piel y mucosas. La evolución de las pruebas complementarias al ingreso y días posteriores, se reseñan en la tabla.

	29/12/00	2/01/01	3/01/01	19/01/01	2/02/01	23/02/01	Unidades
Leucocitos	9.570	17.800	19.300	12.200	12.200	9.900	x103/l
Hematíes	2.2	1.44	2.07	3.37	4.19	4.97	x106/l
Hemoglobina	8.16	5.74	8.4	12	14	15.2	g/dl
Hematocrito	23.6	16.5	23.8	35.3	40.7	44.6	%
VCM	107	114	115	104	97.1	89.9	fl/l
MCH	37	39.9	40.8	35.6	33.3	30.7	g/l
MCHC	34.9	35.5	35.7	34.3	34.1	34	g/l
PLT	260	302	296	308	284	300	x103/l
Reticulocitos	480	743	490	337	54	49	x103/l
Coombs Dir	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
Coombs Idir	Pos.	Pos.	Pos.	Neg.	Neg.	Neg.	
LDH	618	706	745	288	308	303	UI/l
Bilirrubina T	4.3	5.3	4.5	0.9	0.4	0.1	mg/dl
Bilirrubina D	1.1	1.1	1.0	0.3	0.1	0.1	mg/dl
Haptoglobina	7.25	7.25	7.25	50 1	51 2	37	mg/dl

Los marcadores de hepatitis A, B y C fueron negativos. Los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa fetoproteína (AFP) y vitamina B12 se encontraban en valores normales. Los anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-histonas, G6PD, piruvato quinasa, parvovirus B19 y electroforesis de hemoglobina fueron normales. La radiografía de torax fue normal, y la ecografía abdominal mostraba un parénquima hepático muy hiperecogénico, compatible con un hígado con infiltración grasa. En el eluido se detecta una panaglutinina sin especificidad en fase Coombs que no requiere la presencia de piroxicam en la suspensión. El estudio de anemia hemolítica por mecanismo de inmunocomplejos y por mecanismo de hapteno en presencia de piroxicam en PBS a 1 mgr/dl resultó negativo en el suero del paciente. No obstante, estos resultados no descartan que el fármaco pueda haber inducido la AHA por mecanismo de producción de autoanticuerpos (tipo alfa metil dopa). El paciente recibió dos concentrados de hematíes y corticoides, que se suspendieron a los 20 días aproximadamente. Se le administró ácido fólico por presentar déficit, probablemente secundario a hiperconsumo.

Conclusiones

Dada las características del cuadro clínico y temporalidad en la ingesta del fármaco, sospechamos que la administración de piroxicam es responsable de la instauración de un cuadro grave de AHA por mecanismo de autoanticuerpos. Sin embargo, no podemos descartar una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica entre piroxicam y la asociación tandolapril/verapamilo.

P21. Análisis de las reacciones adversas notificadas al SEFV asociadas a doxazosina de liberación modificada (Carduran Neo®)

J. Torelló, M^a N^a Merino, P. Maiquez, C. M. Jiménez, M. Ruiz, J. R. Castillo

Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV)

Introducción: A partir de la comunicación al CAFV de un cluster de 6 notificaciones asociadas a doxazosina de liberación modificada (Carduran Neo,[CN]), justo al inicio de su comercialización, en las que constaban 3 casos con buena tolerancia previa a la doxazosina de liberación rápida (Carduran,[C]), se analizan todos los casos notificados al SEFV con los objetivos de: a) Comparar la tasa de notificación de RAM, particularmente cardiovasculares (CV) y/o graves entre C y CN; b) Caracterizar desde el punto de vista clínico las notificaciones para ambas formulaciones.

Método: Se comparan las notificaciones al SEFV (1-2-00 a 8-3-01) asociadas a CN (34 TA; 67 RAM) con las comunicadas (1-6-91 a 8-3-01) por C (161 TA; 203 RAM). La tasa de notificación se expresa en porcentaje y la OR e (IC95%) se ha estimado según el método caso-no caso. Se ha realizado un análisis de la evolución temporal de las notificaciones y del consumo para ambas formulaciones; así como, un análisis ajustado por las variables de control (antecedentes de buena tolerancia a C) y (haber considerado en la evaluación de la RAM, que la existencia de dichos antecedentes es médicamente importante).

Resultados: El 44% de los pacientes con cualquier tipo de RAM asociada a CN, tenían antecedentes de buena tolerancia al C. El 65% presentaron la RAM durante la 1^a semana de tratamiento con CN, cuyo principal motivo de prescripción fue la hipertensión arterial (77%). El 29% de los casos notificados por CN presentaban alguna RAM de naturaleza cardiovascular. Dentro de éstos, el 50% tenían antecedentes de buena tolerancia al C y el 60% sufrieron la RAM en la 1^a semana de tratamiento.

La comparación global (cruda) de proporciones para CN vs C respectivamente fue: para RAM CV (29%;14,3%) OR=2,5 (1,1-5,9); graves UE (23,5%;5%) OR=5,9 (2,0-17,1), siendo también mayor para otras RAM (sin alcanzar significación estadística): síncope (12%;4,3%), hipotensión/postural (12%;6,8%), HTA/empeoramiento (6%;0,6%), gravedad moderada o superior (44%;29,2%).

El análisis comparativo de la evolución temporal de la notificación y del consumo permite observar que los casos con antecedentes de exposición previa a C, tuvieron lugar entre febrero y noviembre del 2000, coincidiendo con un cambio masivo (absoluto) de la prescripción de C a CN durante dicho período.

En el análisis ajustado por las variables descritas en el apartado método, desaparece la significación estadística para la proporción de RAM CV y de graves UE. Por otra parte, la tendencia del volumen de notificación de CN posterior a la ausencia de consumo de C, parece similar al volumen medio anual de notificación registrada para C entre 1992 y 1999 (media=16,9; DE=7,4).

Conclusiones: Estos datos sugieren que la mayor tasa de notificación de RAM observada inicialmente para CN se ha producido a expensas del fenómeno de cambio masivo de prescripción de C a CN y la consiguiente mala tolerancia que han presentado algunos pacientes cuando se ha efectuado el cambio de formulación.

El sistema ha sido lo suficientemente sensible para detectar el problema y específico para identificar la causa que lo ha originado.

P22. Evaluación de las interacciones farmacológicas en el Servicio de Cardiología.

M. C. García Batlle, R. Pla Poblador

Hospital Mútua de Terrassa

Antecedentes y objetivos: Una interacción farmacológica (IF) es la modificación o alteración que se produce en la respuesta de un paciente a un fármaco como consecuencia de la administración de otro fármaco.

Las IF no siempre suponen un efecto adverso para el paciente. Son de dos tipos:

- Deseadas: producen efectos beneficiosos.
- No deseadas: producen efectos perjudiciales.

El objetivo de este trabajo es la determinación de las IF que se producen en los tratamientos prescritos en el servicio de Cardiología, a fin de valorar aquellas IF con consecuencias clínicas relevantes que puedan afectar la evolución de los pacientes de manera significativa.

Método: La detección de las IF se realizó a partir del sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitaria, que permite disponer de información individualizada sobre el tratamiento farmacológico que recibe cada paciente.

Llevamos a cabo un estudio prospectivo con una duración de tres meses, durante los cuales registramos diariamente todas las IF con relevancia clínica en el tratamiento de los pacientes del servicio de Cardiología, a través del programa informático de dispensación en dosis unitaria Land Tools.

Los resultados obtenidos fueron registrados y analizados mediante una hoja de cálculo Excel 97.

Resultados: Durante los tres meses del estudio se detectaron 18 IF diferentes, descritas en la bibliografía como IF con importancia clínica, que implicaban a dos fármacos cardiovasculares entre sí o bien con otro tipo de fármacos. (Tabla 1).

Los principios activos que interaccionan con mayor frecuencia en relación al total de IF son: amiodarona - furosemida (22,5 %) y digoxina - furosemida (57,9 %).

Todas las IF observadas suponen efectos adversos o negativos para los pacientes. Las consecuencias clínicas de estas IF pueden clasificarse en los siguientes grupos:

- Aumento del riesgo de bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular y depresión miocárdica.
- Aumento del riesgo de arritmias ventriculares.
- Aumento del nivel plasmático de digoxina: riesgo de toxicidad digitálica.
- Disminución del nivel plasmático de digoxina: pérdida de eficacia terapéutica.

Conclusiones: En la práctica clínica, las IF con consecuencias perjudiciales se presentan sólo en una pequeña proporción de pacientes, debido a que los fármacos implicados suelen tener un amplio margen de seguridad y / o la modificación de su efecto es de pequeña magnitud. El elevado número de medicamentos prescritos por término medio a los pacientes cardiológicos durante su ingreso en el hospital, así como los efectos adversos potencialmente graves que pueden derivarse de las IF entre ellos conllevan la necesidad de establecer un programa eficaz de detección y seguimiento de las IF.

Pero para poder valorar correctamente el significado de una determinada IF, hay que tener en cuenta tanto las características farmacológicas de los medicamentos implicados como la situación clínica y la patología del paciente, estableciendo en cada caso y en colaboración con el equipo médico y de enfermería las medidas más adecuadas.

De este modo, se puede evitar en gran parte la aparición de reacciones adversas debidas a medicamentos, y mejorar la atención farmacoterapéutica de los pacientes, lo cual es una de las funciones más importantes del servicio de farmacia.

Tabla 1

Fármacos que interaccionan	Número IF
amiodarona – diltiazem	15
amiodarona – furosemida	322
amiodarona – mexiletina	6
amiodarona – quinidina	1
amiodarona – digoxina	84
digoxina – b-bloqueante	10
digoxina – ciclosporina	4
digoxina – claritromicina	21
digoxina – diltiazem	36
digoxina – fenitoína	10
digoxina – furosemida	830
digoxina – metoclopramida	13
digoxina – nifedipina	35
digoxina – quinidina	3
digoxina – sucralfato	8
digoxina – teofolina	17
digoxina – verapamilo	11
quinidina – furosemida	7
Total IF	1433

P24. Formación en Farmacovigilancia en la industria farmacéutica.

M. Souto, X. Molina, S. Banús

Biométrica

A fin de abordar eficazmente las tareas (de importancia y dedicación creciente) relacionadas con los informes expeditivos o periódicos requeridos por la actual regulación de esta actividad se hace necesario integrar en la formación en Farmacovigilancia perspectivas diversas, tales como: Elementos de vigilancia de la Salud Pública, Análisis farmacoepidemiológico, Juicio médico especializado, Capacidad en Gestión de datos, Consideraciones legales y decisiones regulatorias.

Tomando como base que la finalidad principal de la Farmacovigilancia es la detección precoz de señales de asociación, proponemos un programa de formación de Responsables de Farmacovigilancia (RFV) de un Laboratorio Farmacéutico desde la perspectiva de una actividad continuada de detección de señales y que requiere la participación de todos los miembros de la Compañía, así como la Comunicación expeditiva y periódica a las Autoridades Sanitarias de los informes preceptivos.

La formación debe ir encaminada a la adquisición progresiva de las capacidades necesarias para una actuación correcta ante las diversas situaciones que se presentan, que en la mayoría de los casos no son predecibles.

Dicha formación incluye, en el orden en que se citan, los siguientes temas:

1) Reacciones Adversas, 2) Legislación sobre intercambio de Información entre Laboratorios y Autoridades, 3) Desarrollo de un sistema de trabajo en Farmacovigilancia, 4) Elaboración de Procedimientos Normalizados de Trabajo
5) Detección y manejo de señales, 6) Integración Farmacoepidemiológica de la información recibida, 6) Establecimiento y consolidación de vías de comunicación dentro y fuera del Laboratorio.

La formación sobre Reacciones Adversas debe realizarse desde una perspectiva clínica y en este sentido la regulación vigente establece que las notificaciones deben ser revisadas por un médico. Se deben impartir los conocimientos básicos sobre diagnósticos de exclusión. El estudio de la causalidad y las diferentes formas de estimarla son la forma adecuada de abordar este tema y permiten al RFV realizar un seguimiento efectivo de las notificaciones.

El estudio de la Legislación sobre Farmacovigilancia debe hacerse desde una perspectiva de Salud Pública, a fin de comprender las responsabilidades de los Titulares de Autorizaciones de Comercialización dentro del Sistema Español de Farmacovigilancia y debe ser complementado con nociones básicas de Epidemiología y Farmacoepidemiología. Un enfoque global de este tema permite al RFV saber en cada momento cuáles son sus responsabilidades, así como la importancia de que todas las notificaciones puedan ser almacenadas en un único sitio del sistema.

El desarrollo de un sistema de trabajo es de la máxima importancia, dado que ciertas características de las notificaciones de Farmacovigilancia como su aparición de forma poco predecible y la necesidad de valorarlas en poco tiempo llevan a un trabajo «contra reloj» que hace casi imprescindible recurrir a un trabajo sistematizado para resolver cada situación.

Este sistema de trabajo debe ser adaptado a cada Laboratorio y revisado periódicamente, y debe contemplar una serie de aspectos básicos en el manejo de la Información, tales como registro, valoración y comunicación, así como su almacenamiento, recuperación de forma que permitan su análisis periódico. Dicho sistema debe ser documentado en forma de Procedimiento Normalizado de trabajo.

Dependiendo del volumen de notificaciones, suele ser recomendable el uso de sistemas de almacenamiento y recuperación basados en aplicaciones informáticas. En esta aspecto es necesario que el RFV reciba información sobre el uso de estas aplicaciones o bien cuente con personal de apoyo que las conozca adecuadamente.

Como es obvio, el carácter uni o multinacional del Laboratorio imprime características particulares a estos aspectos.

La detección e interpretación de las señales de Farmacovigilancia es el motivo fundamental de esta actividad y no debe ser olvidado en ningún momento. Siempre se debe considerar que la notificación recibida puede ser sólo una parte de lo que está ocurriendo y que es indispensable que el conjunto de notificaciones llegue a reunirse en algún lugar del sistema. (en España el FEDRA es ese lugar).

La interpretación y las medidas a tomar para confirmar, caracterizar y si es posible controlar o minimizar un posible nuevo riesgo asociado al uso de un producto requiere disponer de una serie de informaciones diversas y es responsabilidad del Laboratorio proporcionarlas a la Autoridades cuando se produce dicha situación. El análisis farmacoepidemiológico constituye un elemento fundamental para la caracterización de estas situaciones y debe ser realizado junto con las Autoridades.

El responsable de FV debe recibir nociones fundamentales de metodología en Farmacoepidemiología así como de las medidas a tomar ante la constatación de un riesgo nuevo asociado a alguno de los productos de su Laboratorio.

El establecimiento y consolidación de las vías de Comunicación es fundamental para asegurar que toda la información llega en tiempo al RFV, en este aspecto el RFV debe a su vez recibir formación para ser el formador de la Red de Ventas y de todos los miembros del Laboratorio en Farmacovigilancia, transmitiendo la importancia de la Farmacovigilancia realizada correctamente y las formas de participar de cada uno de los miembros.

P25. La Farmacovigilancia en la normativa estatal y autonómica.

B. Taravilla Cerdán, F. J. Alfaro Matos

Centro de Salud de Atención Primaria «San Miguel», Plasencia, Cáceres.

Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, Universidad San Pablo-CEU, Madrid

Antecedentes y/o objetivos: Del modelo de Estado que constituye la realidad de España, han surgido diecisiete Comunidades Autónomas que emergen como el poder administrativo por excelencia. Nuestra Ley del Medicamento de 1990, consagra no solo la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos sino su uso racional, principio que desde su promulgación no ha hecho sino completarse hasta ser hoy en día el pilar fundamental de la Asistencia y Atención Farmacéutica.

Desde los años 80, se han ido firmando acuerdos y convenios entre el Estado y las Comunidades Autónomas en materia sanitaria (y en concreto en Farmacovigilancia) en base al artículo 48 de la Ley General de Sanidad, al disponer que "el Estado y las CCAA's podrán constituir convenios y elaborar los programas en común que se requieren para la mayor eficacia y rentabilidad de los servicios sanitarios".

La Farmacovigilancia ha ido adquiriendo su desarrollo legal, partiendo del principio inicial que es una actividad contemplada como Legislación Básica sobre productos farmacéuticos, de acuerdo con lo establecido en el artículo 149.1.16ª de la Constitución Española. No obstante las CCAA's han ido publicando sus Leyes de Atención u Ordenación Farmacéutica en las que se contempla la Farmacovigilancia como una obligación de los profesionales sanitarios, apoyando y refrendando la legislación estatal.

La Subdirección General de Seguridad de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento planifica, evalúa y desarrolla el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Métodos: Hemos realizado un estudio jurídico de la legislación autonómica y nacional de productos farmacéuticos en relación con la Farmacovigilancia, viendo las similitudes y diferencias entre normas de carácter básico y de carácter de legislación farmacéutica, analizando las Leyes de Atención Farmacéutica de Navarra (Ley Foral 12/00), de Ordenación Farmacéutica de Galicia (Ley 5/99), de Ordenación Farmacéutica para Aragón (Ley 4/99), de Ordenación y Atención Farmacéutica de Madrid (Ley 19/98), de Ordenación Farmacéutica de las Islas Baleares (Ley 7/98), de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad Valenciana (Ley 6/98), de Ordenación Farmacéutica de la Rioja (Ley 8/98), de Salud de Andalucía (Ley 2/98), de Ordenación Farmacéutica de la Región de Murcia (Ley 3/97), de Regulación de los Servicios Farmacéuticos de las Oficinas de Farmacia (Ley 16/97), de Ordenación del Servicio Farmacéutico de Castilla-La Mancha (Ley 4/96), de Atención Farmacéutica de Extremadura (Ley 3/96) y el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento (real decreto 520/99).

Resultados: Hay 10 Leyes de Atención Farmacéutica en España publicadas en los últimos cinco años, que no hacen sino desarrollar lo que como Legislación Básica establece el capítulo sexto del título II (artículos 57 y 58) de la Ley 25/90 del Medicamento y la Ley 16/97 de Regulación de los Servicios de las Oficinas de Farmacia.

Conclusiones: La Agencia Española del Medicamento (y anteriormente la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo) ejerce un liderazgo que permite que el Sistema Español de Farmacovigilancia sea uno de los más activos de la Unión Europea y podemos afirmar que a falta de algunas Comunidades Autónomas, el desarrollo legislativo de la Farmacovigilancia en España está prácticamente completado.

P26. Internet en la industria farmacéutica: Su aplicación en Farmacovigilancia.

M. Madurga, G. Martín-Serrano, A. Cachá, D. Montero, F. J. de Abajo

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española del Medicamento

Antecedentes y objetivos. Actualmente, es evidente la importancia que las nuevas tecnologías de la información (NTI) tienen en la sociedad. En una encuesta reciente en los EE.UU. se constataba que más del 50% de los entrevistados habían conectado con Internet para obtener información sobre enfermedades y su tratamiento.

La industria farmacéutica (IF) y las autoridades reguladoras de medicamentos están dando pasos importantes en la incorporación de estas tecnologías. Entre otras actividades destaca la incorporación de acuerdos mundiales para el intercambio electrónico en tareas relacionadas con Farmacovigilancia y reacciones adversas (RA). El objetivo de este trabajo ha sido identificar el nivel de implantación del uso de Internet y las NTI en las tareas relacionadas con farmacovigilancia en la IF española.

Métodos. El 19 de enero de 2001, se remitió por correo electrónico una encuesta a 121 responsables de farmacovigilancia de la IF. Se recibieron un total de 49 encuestas (40% de respuesta).

Resultados. En el 53 % de los casos tienen una página web activa en español, y un 20% la tienen en fase de construcción. El 72% de los casos tienen otra web en inglés. Solo el 29% tiene páginas diferenciadas para los pacientes y para los profesionales sanitarios (PS). Un 84% no tiene un formulario activo en la web para que los PS puedan notificarles las sospechas de RA. En el 88% de las encuestas se contesta que la compañía tiene una base de datos (BD) para sus RA. En el 88% de los casos se realizan búsquedas bibliográficas en BD (Medline, etc.) para llevar a cabo un seguimiento de la seguridad de sus propios medicamentos. Actualmente, solo el 12% de los laboratorios han implementado ya el diccionario MedDRA en su BD de RA. El 16 % han incorporado el documento E2B y solo 2 compañías (4%) tienen ambos estándares incorporados actualmente. El 38% contestan que incorporarán E2B durante el periodo 2001-2002, y el 51% incorporarán MedDRA en este bienio. En el 45% y el 37% de los casos no tienen previsión exacta de cuándo se incorporará E2B y MedDRA, respectivamente.

Conclusiones. Se ha podido constatar que las NTI se han implantado en la IF como herramienta para reunir información de RA en BD propias y para realizar seguimiento de sus medicamentos en la literatura, pero están pendientes acciones para alcanzar la implantación de Internet como medio para notificar RA por parte de los PS a la IF, quizás por aspectos de seguridad y confidencialidad en las comunicaciones. Solo 2 compañías (4%) han incorporado ya los 2 estándares de ICH (E2B y MedDRA) en sus propias BD, mientras que más de una tercera parte de las respuestas indican que no tienen aún previsto su incorporación, al menos después de 2002.

P27. Problemas relacionados con los medicamentos en un Servicio de Urgencias.

A. Porta, M. Ramallal, M. Álvarez, E. Álvarez, I. Martín

Servicio de Farmacia, Hospital Juan Canalejo-Marítimo de Oza. La Coruña

Objetivo: Evaluar la incidencia de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) en un Servicio de Urgencias en pacientes que no causaron ingreso hospitalario.

Método: Se realizó un estudio retrospectivo durante un periodo de 7 días, elegidos al azar, entre los meses de Enero y Febrero de 1999. A partir del listado informático emitido por el Servicio de Admisión se obtuvo la relación de pacientes que acudió al Servicio de Urgencias en los días a estudio. Los datos recogidos de los informes clínicos de Urgencias fueron los siguientes: motivo de la consulta, historia clínica, factores de riesgo, tratamiento actual, pruebas analíticas y diagnósticas realizadas durante la estancia en Urgencias, valoración clínica del proceso, tratamiento al alta y seguimiento posterior del paciente (en consulta externa o atención primaria).

Mediante un análisis individualizado de cada una de las historias se identificaron los pacientes con PRM. Cada PRM se estableció de acuerdo con la clasificación propuesta por la American Society Hospital Pharmacy (1996).

Se consideró un último aspecto que englobaba aquellos pacientes cuya atención en el Servicio de Urgencias estaba en relación con un seguimiento clínico o respuesta inadecuada al tratamiento.

En el caso de PRM clasificados como reacción adversa, se utilizó el Algoritmo de Naranjo para determinar la imputabilidad de la reacción adversa con el medicamento sospechoso.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa informático SPSS 10.0.

Resultados: Un total de 1.219 pacientes acudieron al Servicio de Urgencias de nuestro hospital durante el periodo de estudio, de los cuales 502 pacientes (41,2%) recibían medicación en el momento de la consulta en Urgencias. Dentro de este grupo, se detectaron PRM en 65 pacientes (38 mujeres, 27 hombres) que representa una incidencia del 5,3% del total de pacientes estudiados (tabla).

PRM	Incidencia
Indicación no tratada	5 (7,7%)
Medicamento inadecuado	3 (4,6%)
Posología, Forma de dosificación y/o vía de administración no óptima	0
Duplicidad farmacológica	2 (3,1%)
Incumplimiento terapéutico	12 (18,5%)
Automedicación	1 (1,5%)
Reacción adversa	21 (32,3%)
Interacción medicamento-medicamento	1 (1,5%)
Alergia medicamentosa	6 (9,2%)
Seguimiento clínico/respuesta inadecuada	14 (21,5%)

El 72% de los PRM fueron debidos a reacciones adversas a medicamentos, un seguimiento clínico inadecuado e incumplimiento terapéutico. La imputabilidad de la reacción adversa por medicamentos se estableció mediante el Algoritmo de Naranjo resultando posible o probable en el 62 y 38% de los casos, respectivamente. Los antiinfecciosos fueron el grupo terapéutico más frecuentemente implicado (28%).

El seguimiento clínico inadecuado se identificó en pacientes con patologías crónicas, como la hipertensión arterial o la epilepsia, y en patologías agudas como dolor osteomuscular y cólico nefrítico.

El 50% de los casos de incumplimiento terapéutico se correspondían con medicamentos de estrecho margen terapéutico que presentaban niveles plasmáticos inferiores al rango terapéutico (5 pacientes con fenitoína y 1 paciente con digoxina).

Conclusiones: La incidencia de PRM en pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias y no fueron causa de ingreso hospitalario fue del 5,3%.

Una coordinación interniveles entre Atención Primaria y Especializada contribuiría a la prevención y detección de problemas relacionados con los medicamentos.

P28. Reacciones adversas en ancianos: Seguimiento durante un año en un hospital de 400 camas.

J. Ignacio González Martín*, I. Castell*, B. García*, P. de Juana*, F. Hidalgo,* T. Bermejo, I. de la Riva**

* Servicio de Farmacia. ** Servicio de Admisión. Hospital Severo Ochoa de Leganés, Madrid

Introducción

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en ancianos son un importante problema de creciente repercusión, dada la tasa creciente de envejecimiento de la población española. La aparición de RAM en este grupo de edad es más frecuente que en otros sectores de la población por dos causas fundamentales que son, en primer lugar, la polimedicación y la segunda y menos importante, las especiales condiciones farmacodinámicas y cinéticas del anciano. Entre el 15 y el 35% de los ingresos de ancianos en hospitales son directamente atribuibles a RAM y otro 10-15% sufrirá una RAM durante el tiempo que permanezca hospitalizado, siendo prevenibles hasta el 50% de ellos mediante la intervención farmacéutica. La repercusión económica es otro factor importante, ya que se calcula que el gasto de tratamiento de las RAM en ancianos supone casi lo mismo que el gasto en medicación en esta población, por lo que el seguimiento de los tratamientos en ancianos por parte de un farmacéutico tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio y en residencias de ancianos supondría no solo una tremenda mejora del cuidado de nuestros mayores sino también un ahorro al Sistema Nacional de Salud del orden del 55% del coste de estas RAM.

Objetivos

Estudiar la incidencia de RAM en ancianos ingresados en nuestro hospital, comparándola con la que se produce en otros grupos de edad. Detectar la distribución de estas RAM por servicios, órgano afectado y grupo terapéutico implicado.

Metodología

A partir de la base de datos del Servicio de Admisión (accesible en la red informática del hospital) se recogen los datos referentes a RAM en los pacientes ingresados durante el año 2000. Se crea una base de datos paralela que recoge todos los datos referentes a estas RAM para así poder analizarlos y compararlos. Se consideró paciente anciano el de edad > 65 años. Usamos la clasificación de la OMS de órganos afectados, y la de medicamentos implicados, clasificándolos también por grupos anatómicos.

Resultados

Durante el año 2000, se han producido 18.649 ingresos de adultos que correspondieron a 14.802 pacientes diferentes siendo ancianos el 30%. El Servicio de Farmacia ha detectado y contabilizado durante este periodo 454 RAM, de las cuales 280 (62%) corresponden a ancianos y el 38% a pacientes < 65 años. Si analizamos estas RAM por grupos de edades, acotando por décadas, el mayor número aparece en pacientes de 70-80 años (27%), seguidos de los de 60-70 años (20%) y 80-90 años (19%). Los órganos más afectados por RAM en ancianos fueron endocrino 30%, gastro-intestinal 17%, riñón 11%, corazón 11%, sangre 6%, sistema nervioso autónomo (4%), alteraciones generales (4%) y alteraciones psiquiátricas (4%). En pacientes menores de 65 años la proporción varía teniendo menos peso el endocrino (24%), riñón (4%) y corazón (2%) y mayor peso el gastrointestinal (23%), piel (14%) y sangre(13%).

La distribución de RAM por grupos terapéuticos en ancianos es 41% con fármacos del grupo C, 21% grupo H, 10% grupos J y N, y 5% grupo B, proporciones que difieren con los pacientes menores de 65 donde tiene más peso que en ancianos el grupo L (16%) y son más frecuentes el J (22%) y el N (13%), mientras que tienen menos peso el grupo C (15%).

Si analizamos las RAM aparecidas por servicios vemos que en ancianos los servicios en los que más frecuentemente se producen RAM son Medicina Interna (55%) y Medicina Interna de corta estancia (24%), servicios en los que la polimedicación suele ser más frecuente.

Conclusiones

Las RAM en pacientes ancianos son más frecuentes que en los de edad inferior a 65 años, incrementándose la incidencia de RAM progresivamente con la edad. El sistema endocrino es el más afectado y los fármacos que actúan a nivel de sistema cardiovascular son los más frecuentemente involucrados. El seguimiento farmacológico de este grupo de pacientes y la detección de RAM son fundamentales para la posterior prevención de estos eventos. Con ello se puede mejorar la calidad de la atención a nuestros pacientes y disminuir potencialmente los costes en salud.

P29. Reacciones adversas cutáneas graves recibidas por tarjeta amarilla asociadas con el uso de fármacos en Andalucía.

N. Merino Kolly, J. Torelló Iserte, M. Ruiz Pérez, P. Maíquez Asuero, C. M. Jiménez Martín, M. C. Jiménez Plata, J. R. Castillo Ferrando

Centro Andaluz de Farmacovigilancia

Introducción

Las reacciones adversas cutáneas son una de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentemente notificadas, siendo en general de carácter leve. A pesar del interés clinicoepidemiológico que tiene la notificación de reacciones adversas cutáneas graves, existe sobre estas una clara infranotificación.

Objetivo

- Determinar la proporción de notificaciones de reacciones adversas cutáneas graves en nuestra Comunidad Autónoma.
- Describir las características clínicas de dichas reacciones adversas, así como los fármacos más frecuentemente implicados.

Método

Se realizó una consulta actualizada sobre las tarjetas amarillas recibidas en Andalucía desde 1990 al 15/3/01 registradas en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia. Se aplicaron criterios europeos de gravedad, seleccionando posteriormente sólo aquellas en las que la gravedad estaba condicionada por la afectación de "órgano- cutáneas".

Resultados

Sobre un total de 8.030 notificaciones recibidas en el periodo de tiempo estudiado, 1835 (22.8%) contenían reacciones cutáneas, como reacción adversa única, o asociadas a otras reacciones adversas clasificadas en otros órganos. Cuando aplicamos los Criterios Europeos de Gravedad se obtuvieron un total de 78 notificaciones (0.9% sobre el total de Notificaciones y el 4.2 % sobre las notificaciones que contienen reacciones adversas cutáneas).

Si excluimos las reacciones adversas cutáneas que acompañan a otras reacciones de naturaleza no cutánea y que condicionan la gravedad (n=45), de aquellas otras donde la gravedad viene condicionada por las manifestaciones cutáneas (n=33), la proporción final de reacciones cutáneas graves fue de 4.1 por 1000 notificaciones, correspondiendo mayoritariamente a Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica. Los fármacos sospechosos que estaban más frecuentemente implicados fueron: alopurinol, antiepilépticos y antirretrovirales.

El 75.8% (n=25) fueron notificadas desde hospitales, frente a un 24.2% (n= 8) de atención primaria. El 51.5% fueron mujeres y 48.5% varones.

El 36% (n=12) fueron de amenaza vital; no se detectó ningún caso mortal.

El 72% (n=24) requirió ingreso hospitalario y un 12% (n=4) prolongación de ingreso, siendo la demanda asistencial desconocida en un 12% (n=4). En un caso la demanda asistencial fue extrahospitalaria. En 6,1% la recuperación fue con secuelas.

Conclusiones

Aunque las reacciones adversas cutáneas graves tienen una baja incidencia, estos datos sugieren una infranotificación, que podría mejorarse promoviendo la notificación en los servicios que atienden este tipo de patología o bien mediante la identificación de potenciales casos a través del Conjunto Mínimo Básico de Datos hospitalarios (CMBD).

P30. Análisis de las tarjetas amarillas que originan ingreso hospitalario en Andalucía.

M. Ruiz Pérez, C. M. Jiménez Martín, J. Torelló Iserte, P. Maíquez Asuero, A. Mengíbar García

Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV)

Introducción

La importancia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) está en función, por una parte, de la frecuencia con que un fármaco las producen y, por la otra, de su gravedad. Es muy difícil asegurar la incidencia de su aparición, ya que pueden pasar inadvertidas o por el contrario, pueden estar sobrevaloradas. Entre las cifras que con frecuencia se citan se encuentra que del 3-6% de los ingresos en hospitales se deben a reacciones adversas.

Objetivo

Analizar las características de las notificaciones de RAM recibidas en el CAFV que han originado ingresos hospitalarios.

Método

Se han analizado exclusivamente las notificaciones procedentes de tarjeta amarilla (notificación espontánea) que han causado ingreso hospitalario, recibidas en el CAFV desde su inicio (junio 1990) hasta la actualidad (19/3/01), mediante una consulta en la base de datos FEDRA.

Resultados: Se identificaron un total de 338 tarjetas amarillas (TA) (4,19% del total), comunicadas por 236 notificadores (1,4 TA/notificador) en las que constaba que había requerido ingreso hospitalario, que incluían 633 RAM (media de 1,8 RAM por notificación) con 554 fármacos sospechosos de haber producido las reacciones adversas. Procedencia: 215 (63,3%) se notificaron desde el ámbito intrahospitalario y 123 (36,4%) desde el extrahospitalario. En las notificaciones de origen intrahospitalario la distribución por profesiones fue: 142 (66,6%) médicos especialistas, 70 (32,6%) farmacéuticos. En las notificaciones extrahospitalarias la distribución fue: 81 (65,9%) médicos generales, 23 (18,7%) médicos

especialistas, 16 (13%) farmacéuticos de oficina de farmacia. Las RAMs se presentaron en un 53,1% en mujeres y en un 46,8% en hombres. El 15% de las notificaciones correspondía a pacientes < 14 años, 19,5% pacientes entre 14 y 60 años, y un 37,2% para mayores de 60 años. Los órganos o sistemas afectados fueron: sistema gastrointestinal (17,7%) de las notificaciones, trastornos generales (14,7%), sistema nervioso central y periférico (13,9%), hígado y vías biliares (10,6%). En 23 (6,8%) de las notificaciones existía alguna causa alternativa y en 18 (55,3%) había factores contribuyentes. En 21(6,2%) de las notificaciones el desenlace fue desconocido, en 241 (71,3%) recuperado sin secuelas, en 14 (4,1%) recuperado con secuelas, en 38 (11,2%) todavía no recuperado y 24 (7,1%) mortal (en 2 de ellas había factores contribuyentes y en 23 existía alguna causa alternativa).

En 141 (41,7%) constaba que se la RAM precisó algún tipo de tratamiento, en el resto se desconocía. En cuanto a la gravedad del Sistema Español de Farmacovigilancia: 213 (63%) fueron moderadas, 101 (29,9%) graves y 24 (7,1%) mortales.

De los 554 fármacos sospechosos de haber producido las RAM, 21 (3,8%) fueron sospechosos por interacción. Al analizar los grupos terapéuticos destaca que más del 80% de las sospechas recayeron sobre cinco grupos: antiinfecciosos vía sistémica (27,2%), sistema nervioso (19,9%), aparato locomotor (13,7%), aparato digestivo y metabolismo (10,5%), y aparato cardiovascular (10,5%).

Conclusión: Destaca el alto porcentaje de notificaciones de origen extrahospitalario de RAM graves, lo que puede indicar una infranotificación de origen hospitalario.

P31. Reacciones adversas a medicamentos en un Servicio de Urgencias Hospitalario.

J. R. Hevia, L. Sánchez, M. E. Salgueiro, A. Hidalgo

Centro de Farmacovigilancia Regional del Principado de Asturias

Antecedentes

La monitorización de reacciones adversas en atención primaria ó en el medio hospitalario permite hacer una estimación global de su frecuencia y distribución. El seguimiento en los servicios de urgencias hospitalarios parece especialmente indicado para la detección de reacciones adversas importantes, tanto por su gravedad, como por sus consecuencias.

El objetivo de este trabajo fue conocer la distribución y características de las sospechas de reacciones adversas recogidas en un centro hospitalario de Asturias. Esta información resulta fundamental para el diseño de estudios experimentales posteriores sobre sospechas de reacciones adversas en nuestro medio.

Método

Con el fin de conocer las reacciones adversas que requieren atención médica urgente, hemos revisado las historias clínicas procedentes del Servicio de Urgencias del Centro Médico de Asturias, durante el año 2000. Se trata de un centro hospitalario privado, al que acuden pacientes de diversas mutualidades.

La información se recogió en cuestionarios estructurados que reproducían el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia. De cada paciente afectado se cumplimentó un formulario. Los casos se codificaron y documentaron dividiendo las reacciones en alérgicas y no alérgicas, y clasificándolas por grupos terapéuticos, órgano y sistema, edad y gravedad.

Resultados

Se identificaron 62 casos que incluían 97 sospechas de reacciones adversas a medicamentos, de las cuales 45 (46,4%) eran alérgicas y 52 (53,9%) no alérgicas. En las reacciones adversas de tipo alérgico el órgano y sistema implicado con más frecuencia fue la piel (86,7%), seguido, a gran distancia, de trastornos generales (6,7%), y los principales grupos terapéuticos implicados fueron antiinfecciosos y vacunas (39,2%), locomotor (15,7%), y digestivo y metabolismo (11,8%). En las reacciones adversas no alérgicas el órgano y sistema implicado con más frecuencia fue el aparato digestivo (34,6%), seguido de trastornos generales (11,5%) y psiquiátricos (9,6%), siendo, también aquí, antiinfecciosos y vacunas (29,4%) el grupo terapéutico implicado con más frecuencia, seguido de locomotor (14,7%), y cardiovascular (11,8%).

Los pacientes con edades comprendidas entre 0 y 7 años mostraron una frecuencia similar de reacciones alérgicas (11,8%) y no alérgicas (10,7%); entre los 7 y los 65 años fueron más frecuentes las reacciones alérgicas (65,7%); y por encima de los 65 años predominaron las reacciones no alérgicas (65%).

Todas las reacciones alérgicas recogidas fueron leves, excepto una reacción que se valoró como moderada. De las reacciones no alérgicas 46 (88,5%) eran leves, y 6 (11,5%) moderadas.

Conclusiones

De las reacciones adversas detectadas, la mitad eran de tipo alérgico. Los antiinfecciosos fueron el principal grupo farmacológico responsable. Las reacciones alérgicas predominaron en jóvenes y pacientes de edad media, mientras que las no alérgicas lo hicieron en los pacientes de edad avanzada. Se detectaron fundamentalmente reacciones de tipo leve, probablemente debido a las características del centro hospitalario utilizado en el estudio.

P32. Validación de los códigos asignados en el informe de alta en las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos en un hospital.

M. García, A. Ajuria, J. M. Rodríguez-Sasiain, C. Aguirre

Centro de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Antecedentes y objetivos: Diversos estudios han estimado que entre el 3-6% de los pacientes que ingresan en un hospital, lo hacen por causa de la medicación y el 10-15% sufren una reacción adversa a medicamentos (RA) durante su ingreso. Los sistemas de gestión clínica, implantados en todos los hospitales públicos, utilizan un lenguaje común de codificación (CIE-9) y de clasificación de procesos, categorías diagnósticas relacionadas (GRD), a partir del conjunto mínimo de datos básicos (CMBD) de los pacientes. De acuerdo con lo anterior, las RA referidas en el informe de alta son codificadas y, a priori, podrían identificarse mediante programas específicos de búsqueda, siempre que se encuentren convenientemente codificadas por el Servicio de Documentación del hospital.

Objetivos:

1. Validar la codificación efectuada en el Servicio de Documentación.
2. Estimar el nivel de concordancia entre codificadores.
3. Verificar si la codificación hubiera permitido la detección de los casos a través de la búsqueda por GRD.

Métodos: Se han considerado notificaciones de RA, tanto las que fueron causa del ingreso del paciente como las ocurridas durante su estancia, eligiéndose las notificaciones de RA comunicadas espontáneamente al Centro de Farmacovigilancia del País Vasco por los profesionales del Hospital de Galdakao durante 1999 y 2000. Posteriormente, se seleccionaron aquéllas de las que existía un informe de alta, que se obtuvo a través de una aplicación informática (programa de gestión Clinic), analizándose la codificación realizada por el Servicio de Documentación y comparándose con la que los profesionales del Centro de Farmacovigilancia le hubieran otorgado.

Resultados: Durante el período de estudio se recibieron en el Centro 26 notificaciones hospitalarias de sospechas de RA. En 4 de ellas, no había informe de alta en el ordenador, ya que correspondían a ingresos en el Servicio de urgencias, y éste informatiza parcialmente sus informes, siendo desechadas. De los 22 casos, en 21 la codificación realizada por los profesionales del Centro no coincidió con la del Servicio de Documentación (concordancia 0,05), siendo la causa de discordancia la no presencia en el informe de alta de ningún código diagnóstico que indicara si se trataba de un efecto adverso a medicamento, a pesar de que expresamente se refería entre los diagnósticos al alta. Los 22 casos de RA afectaron: 4 al sistema nervioso, 3 al digestivo, 3 al riñón, 2 a la piel, 2 al sistema respiratorio, 2 al hígado y 1 al resto (sangre, oído, metabolismo, aparato reproductor femenino, cuerpo en general, músculo-esquelético) (Tabla 1).

Conclusiones: Con relación a los objetivos del estudio, se verifica que la codificación en el Servicio de Documentación no concuerda con la realizada por los especialistas del Centro. Además, a los fines de farmacovigilancia hospitalaria, dicha codificación imposibilita la detección de casos a través de las herramientas de gestión clínica, observándose la conveniencia de aunar criterios de codificación con los responsables de documentación. Finalmente, la generalización de estas conclusiones al conjunto de los informes de alta está limitada por la importante infranotificación.

P33. Participación del personal de enfermería de atención primaria en la Farmacovigilancia.

J. A. González Correa, E. Martín Auriolas, S. del Río Urenda, E. Calvo Charro, M. R. Cabello Porras, M. I. Lucena González, F. Sánchez de la Cuesta y Alarcón

Departamento de Farmacología y Terapéutica. Servicio de Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, Hptal. Universitario «Virgen de la Victoria» de Málaga.

Dpto. de Enfermería, Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud de Málaga.

Supervisión Enfermería, Hptal. Comarcal de Antequera (Málaga). Centro de Salud «San Roque», Distrito Sanitario Algeciras

El principal problema para diagnosticar una reacción adversa (RAM) es sospechar que una determinada patología puede tener su causa en el medicamento que está recibiendo el paciente. Ante todo, supone que entre la lista de etiologías a valorar en el diagnóstico diferencial de cualquier enfermedad figure sistemáticamente la posibilidad de que se trate de una RAM. Asimismo, implica tener suficientes elementos diagnósticos y pruebas complementarias para poder descartar las causas no farmacológicas que pudieran explicar el cuadro clínico y, a la vez, considerar los diversos elementos que permiten establecer una relación causal entre la ingesta del fármaco y la aparición del efecto indeseado. Pero no hay que olvidar que no solo el médico debe ser el que identifique las RAM, sino que el personal de enfermería debe disponer del conocimiento suficiente sobre fármacos como para advertir la posible aparición de una RAM en un paciente. No hay que olvidar que este profesional pasa en la mayoría de los casos, sobre todo a nivel hospitalario (donde por otro lado se documentan la mayor parte de las RAM y sin lugar a duda las más graves), más tiempo con el paciente y su familia que el propio médico.

Objetivo: Valorar el grado de conocimiento del personal de enfermería sobre FV.

Metodología. Diseño: Encuesta de conocimientos. ÁMBITO: Centros de Atención Primaria del Distrito Sanitario Málaga.

Sujetos: todos los profesionales de enfermería del distrito (n=286). MEDICIONES: Uso de un cuestionario anónimo en el que se recogían datos demográficos y de actividad profesional, junto a preguntas sobre aspectos relacionados con la FV. Los datos fueron analizados utilizándose el paquete estadístico SPSS (ver. 9.0 licenciado para el Servicio Central de Informática de la Universidad de Málaga), realizándose un análisis descriptivo y de frecuencias. Las comparaciones se realizaron mediante test de ANOVA y c2 según los casos.

Resultados: Se repartieron 286 cuestionarios de los cuales 215 (75%) fueron cumplimentados. La población estudiada se distribuía de la siguiente forma: la edad media fue de 38 años, un 74% eran mujeres, el 91.5% eran DUE (Diplomados Universitarios de Enfermería), en situación de interinidad en un 49%. Un 60.7% conocía la existencia de un sistema de FV, a pesar de ello, solo el 46% conocía el instrumento utilizado para la notificación de RAM (tarjeta amarilla), y sólo un 30% sabía que podía cumplimentarla. Un 90% de los profesionales refiere que en su centro de trabajo no se realizan labores de FV (y en algunos casos se relaciona exclusivamente con los controles postvacunación).

Conclusiones: El nivel de conocimientos sobre la notificación de RAM es bajo. El índice de desconocimiento sobre la existencia de la tarjeta amarilla es elevado, y también lo es el desconocimiento sobre la obligación del personal de enfermería de notificar las reacciones adversas a medicamentos observadas. No obstante, el grado de conocimiento sobre estos aspectos no conlleva declaración. Es por tanto, fundamental concienciar al personal de enfermería sobre su importante papel en el sistema de FV, a la vez que hay que incentivar su actitud incrementando su nivel de formación y actualización en farmacología, desde los estudios de la diplomatura y posteriormente mediante cursos de formación continuada.

Palabras clave: Farmacovigilancia, Enfermería, Atención Primaria.

P34. Participación de los médicos de Atención Primaria en la Farmacovigilancia.

J. A. González Correa, E. Martín Aurioles, M. V. Muñoz Pradillas, M. R. Cabello Porras, M. I. Lucena González, F. Sánchez de la Cuesta y Alarcón

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Servicio de Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, Hptal. Universitario «Virgen de la Victoria» de Málaga.

Centro de Salud «San Roque», Distrito Sanitario Algeciras. Centro de Salud «Carihuela», Distrito Sanitario Málaga

El objetivo principal de la Farmacovigilancia es la detección de señales de alerta, es decir reacciones adversas previamente no descritas, o que tuvieron una baja incidencia durante la realización de las fases más tempranas del Ensayo Clínico, asociadas al uso de medicamentos. Si atendemos al hecho de que el 90% de las prescripciones de medicamentos tienen su origen en el ámbito de la Atención Primaria, y que entre el 1-3% de las consultas que atiende el médico de primaria se deben a alguna reacción adversa medicamentosa, es fácil imaginar la importancia de que estos profesionales participen de forma activa en programas de detección de reacciones adversas.

Objetivo: Valorar el grado de conocimiento y la actitud del médico de Atención Primaria sobre Farmacovigilancia.

Metodología: DISEÑO: Encuesta de conocimientos. ÁMBITO: Todos los Centros de AP del Distrito Sanitario Málaga. SUJETOS: todos los médicos de los centros referidos. Los datos fueron obtenidos mediante un cuestionario anónimo, donde se recogían datos demográficos y de actividad profesional, junto a preguntas sobre aspectos relacionados con la Farmacovigilancia (conocimientos, actitudes y actividades desarrolladas). Los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS (ver. 9.0, licenciado para el Servicio Central de Informática de la Universidad de Málaga), realizándose un análisis descriptivo y de frecuencias. Las comparaciones se realizaron mediante test de ANOVA y χ^2 según los casos.

Resultados: Se entregaron cuestionarios a todos los médicos del Distrito (n=375), siendo cumplimentados en un 65%. Un 55.4% fueron hombres, la edad media de la población fue de 40.5±0.50 años. Los encuestados tenían 14.7±0.54 años de experiencia profesional, en un 48% eran médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria y un 13% eran pediatras. Un 60% trabajaban en Centro de Salud, con plaza en propiedad en un 38% de los encuestados. La mayoría de los médicos participantes en el estudio realizaban de forma habitual cursos de formación (47.9%) y participaban en actividades docentes y/o investigadoras (56%). Conocían la definición de FV en un 91% de los casos, apuntando a la tarjeta amarilla como el mejor instrumento de notificación (55%) y de mayor rapidez para generar una alerta en FV (71%). Sin embargo sólo el 62% conocían la obligatoriedad de la notificación. De los resultados analizados se deduce que de forma generalizada existe una ausencia significativa de actividades relacionadas con la FV en los Centros de Atención Primaria (sólo reconocieron la existencia de actividad en su centro un 9.6% de los encuestados). En relación con la actitud de los médicos en materia de Farmacovigilancia, se observa que un 56% recogen siempre antecedentes de reacciones adversas (RAM) en la Historia Clínica y un 81% preguntan sobre RAM relacionadas con nuevos fármacos. Sin embargo, y aunque un 79% de los médicos sospecharon alguna RAM, sólo las notificaron un 17% de ellos (aduciendo como causa de no notificación, falta de tiempo -37%- y falta de concienciación -30%-). Para los médicos encuestados las RAM que deben ser comunicadas son las graves (36.9%), las que aparecen con fármacos nuevos (35%) o todas (32%), mientras que sólo destacan en un 14.6% a aquellas RAM distintas a la conocidas con anterioridad. Los médicos participantes en el estudio desconocen de forma mayoritaria que otros profesionales no médicos puedan notificar RAM (70% con respecto a farmacéuticos, 85% y 90% con respecto al personal de enfermería y fisioterapia respectivamente). En relación con el tipo de RAM mayoritariamente se recogieron aquellas clasificadas como tipo A; los tres órganos o sistemas afectados con mayor frecuencia fueron: dermatológico (30%), digestivo (27%) y sistema nervioso (12%); siendo los grupos terapéuticos implicados: antiinflamatorios no esteroideos (31.3%); antibióticos de uso sistémico (29.5%), principalmente betalactámicos; y antihipertensivos (16%), principalmente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Conclusiones: El grado de conocimiento sobre FV entre los profesionales es aceptable. La participación de éstos en actividades de FV es escasa lo que dificulta el adecuado conocimiento de la seguridad de los fármacos tras su comercialización. Es necesario concienciar al profesional médico de Atención Primaria sobre la necesidad de colaborar activamente en programas de FV. En este sentido, consideramos indispensable realizar cursos de formación en los diferentes Centros, que permitan, a su vez, la creación de pequeños grupos de FV (2 ó 3 personas, médicos y enfermeros). Estos grupos se encargarían de notificar las RAM recogidas por sus compañeros, organizar sesiones conjuntas con otros Centros y el Comité de Farmacovigilancia de su Hptal. de Referencia y mantener informado al personal sanitario del Centro de aquellas novedades relacionadas con el tema. Esta actividad quedaría perfectamente recogida dentro del programa de formación de los Centros de Atención Primaria.

Palabras clave: Farmacovigilancia, Reacción adversa medicamentosa, Atención Primaria.

P35. Situación de la notificación voluntaria de reacciones adversas en Atención Primaria en Aragón

M. C. Celaya, M. J. Buisán, M. Elfau, J. Garjón, C. Labarta, M. J. Lallana, M. Aza, T. Cuchi⁽¹⁾

INSALUD Farmacéuticos de Atención Primaria Aragón. (1) Centro de Farmacovigilancia Aragón

Objetivo: Conocer la situación de la notificación voluntaria de reacciones adversas a través de la tarjeta amarilla por parte de los centros de atención primaria (A.P.) de Aragón.

Detectar los centros en los que sea necesario desarrollar actuaciones por parte de los farmacéuticos de atención primaria, en colaboración con el Centro de Farmacovigilancia de Aragón, para fomentar la notificación.

Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo: Se analiza el número de notificaciones registradas en el Centro de Farmacovigilancia enviadas desde los centros de salud y consultorios locales de A.P. en el periodo 1998-2000.

Los indicadores utilizados son:

- número total de notificaciones por año de la base de datos FEDRA-Aragón
- número de notificaciones de A.P. de la base de datos FEDRA-Aragón
- tasa de notificación de cada centro: notificaciones por 10.000 tarjetas individuales sanitarias (TIS), médico y año.

Resultados:

Número de notificaciones por año.

AÑO	FEDRA-ARAGON	ATENCIÓN ESPECIALIZADA	OFICINA DE FARMACIA	ATENCIÓN PRIMARIA	% Notificación A.P.
1998	303	39	118	146	48,18%
1999	270	25	99	146	54,07%
2000	374	52	183	139	37,17%
TOTAL	947	116	400	431	45,51%

El número de notificaciones correspondientes a A.P. se mantiene constante a lo largo del periodo estudiado; sin embargo el porcentaje que éstas representan frente al total, ha disminuido aproximadamente en un 11% del año 1998 al año 2000, aparentemente debido a la incremento de notificaciones desde oficina de farmacia, con las que se han establecido programas de monitorización intensiva.

De los 121 centros de A.P. de Aragón (Teruel: 26, Huesca: 28, Zaragoza Área 3: 32, Zaragoza Áreas 2 y 5: 35) son 68 (56,2%) los centros que han enviado alguna notificación, sumando un total de 346 notificaciones. Se contabilizan 85 notificaciones de A.P. sin asignación de centro (consulta privada, domicilio particular, etc.).

En la tabla 1 se detallan los centros de salud notificadores, el número de notificaciones, y la tasa de notificación. Por número de notificaciones destaca un centro en el que se vienen desarrollando diversas actividades de promoción de la farmacovigilancia aunque no se corresponde con la mayor tasa de notificación. La menor tasa es 0,007 y la mayor 4,688 notificaciones por 10.000 TIS, médico y año.

La tasa media de notificación de los centros urbanos es 0,073 y la de los rurales 0,324. Se realiza un análisis estadístico para conocer si existen diferencias entre las mismas. Se aplica la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney y no se aprecian diferencias significativas ($p = 0,1597$).

Agrupando los 68 centros notificadores en rangos de tasa de notificación se obtiene la siguiente distribución:

	0,001	0,051	0,101	0,501	1,001	1,501	2,001	
Rango de Tasa	- 0,050	- 0,100	- 0,500	- 1,000	- 1,500	- 2,000	- 2,500	>2,501
Número de Centros	16	13	23	7	4	2	2	1

52 centros (76,5%) tienen una tasa de notificación inferior a 0,500 notificaciones por 10.000 TIS, médico y año; 15 centros (22%) tienen una tasa de notificación entre 0,501 y 2,500 notificaciones por 10.000 TIS, médico y año; y un centro supera ampliamente la tasa de 2,500.

Conclusiones:

El mayor número de notificaciones voluntarias en el periodo de estudio corresponde a Atención Primaria aunque su distribución entre los ámbitos de Oficina de Farmacia, Atención Especializada y Atención Primaria muestra un desplazamiento, en el último año, hacia el primero de ellos.

Se observan diferencias notables en la tasa de notificación de los distintos centros de A.P. Se ha detectado un número considerable de centros desde los que no se notifica y de los que notifican, la mayoría registran tasas de notificación bajas. Se hace evidente la posibilidad de mejora en muchos centros.

Sería conveniente diseñar actuaciones por parte de los farmacéuticos de A.P. en colaboración con el Centro de Farmacovigilancia que podrían consistir en planes de formación al personal sanitario y la introducción de la farmacovigilancia como un indicador de calidad.

POSTERS

Tabla 1. Centros de Salud notificadores, nº de notificaciones y Tasa de Notificación por 10.000 TIS, médico y año

HUESCA AREA 1			ZARAGOZA AREA 2		
Centro de Salud	Nº Notificación	Tasa notificación	Centro de Salud	Nº Notificación	Tasa notificación
Abiego	2	1,873	Belchite	1	0,239
Almudevar	1	0,119	Caspe	1	0,067
Barbastro	6	0,071	Mequenza	1	0,387
Benabarre	12	4,688	Parque Roma	1	0,010
Berdun	6	2,388	San José Norte	1	0,016
Castejón de Sos	1	0,226	Fuentes de Ebro	2	0,056
Grañen	2	0,158	Rebolería	3	0,076
Huesca Santo Grial	3	0,117	Sagasta Ruiseñores	4	0,016
Jaca	2	0,048	San Pablo	4	0,046
Monzón Rural	1	0,180	Sástago	5	1,012
Monzón Urbana	4	0,076	Maella	6	1,160
Pirineos	1	0,026	Torrero Este	10	0,125
Sabiñánigo	1	0,056	Total Área 2	39	0,001
Huesca Rural	1	0,065			
Total Área 1	43	0,004			

ZARAGOZA AREA 3			TERUEL AREA 4		
Centro de Salud	Nº Notificación	Tasa notificación	Centro de Salud	Nº Notificación	Tasa notificación
Alhama de Aragón	1	0,095	Alcañiz	1	0,016
Cariñena	1	0,046	Alcorisa	4	0,379
Ejea	1	0,020	Alfambra	1	0,273
Gallur	1	0,075	Aliaga	3	2,495
La Almunia	1	0,029	Calaceite	4	0,837
Oliver	1	0,021	Cantavieja	1	0,282
Sádaba	1	0,140	Hijar	4	0,233
Borja	2	0,054	Mas de las Matas	2	0,410
Épila	3	0,216	Monreal del Campo	1	0,075
Tauste	3	0,180	Mora de Rubielos	3	0,663
Ariza	4	1,447	Mosqueruela	1	0,925
Miralbueno Garrapinillos	4	0,282	Sarrión	1	0,285
Valdefierro	4	0,505	Teruel Rural	5	0,864
Daroca	5	0,501	Valderrobles	2	0,190
Delicias Norte	6	0,048	Total Área 4	39	0,001
Saviñán	6	1,567			
Tarazona	9	0,160			
Delicias Sur*	140	1,051			
Total Área 3	193	0,008			

* Centro Piloto en el que se promueve de forma activa la farmacovigilancia

ZARAGOZA AREA 5			Total Aragón		
Centro de Salud	Nº Notificación	Tasa notificación	Centro de Salud	Nº Notificación	Tasa notificación
La Jota	1	0,007			
Picarral	1	0,011			
Santa Isabel	1	0,024			
Bujaraloz	1	0,202			
Alfajarín	2	0,371			
Arrabal	2	0,047			
Luna	3	0,917			
Actur Norte	4	0,056			
Actur Sur	10	0,078			
Zuera	13	0,256			
Total Área 3	193	0,008	Total Aragón	346	0,001

P36. Pharmacists contribution for the portuguese pharmacovigilance system.

Z. Mendes, A. P. Martins

Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia da Associação Nacional das Farmácias

Objective: As in several European Systems of Pharmacovigilance there is an under-notification of Adverse Drug Reactions (ADR) from health professionals. The objective of this study was to assess the pharmacists contributions for the Portuguese Pharmacovigilance System and evaluate the main reasons for their sub-notification of ADR.

Methods: In February 2001, a questionnaire was sent to all pharmacy's technical directors (n=2508) associated to the National Association of Pharmacies. Before the national study the questionnaire was pre-tested in 4 pharmacies. The final questionnaire sought for sex, age and years of professional practice of all pharmacists involved in reporting ADR, number of pharmacists working in the pharmacy, pharmacy location, questions about their knowledge, training and information about the Portuguese Pharmacovigilance System and reasons for the pharmacists sub-notification (responses in a likert scale of 5 points). A sample size of 334 pharmacies was estimated for an absolute error of 5% and a confidence level of 95%. This initial sample size estimate implied about 15% response rate which was considered to be reasonable for this kind of survey.

Data analysis was made in the SAS System version 8.2, weighted by county.

Results: Seven hundred and eighty two pharmacies from all over de country responded the questionnaire until March the 5th. This questionnaires were verified and entered in a computer database for analysis (20 questionnaires were rejected after validation). All counties were represented in our sample and the percentage distribution was not significantly different (p=0.4300) from the national distribution. Pharmacies directors were mainly females (79%), with median age of 38 years old (minimum = 24; maximum = 93) and at least 50% had 10 years of professional practice. 50% of the pharmacies had only one pharmacists in their team. The pharmacies directors were the only responsible for ADR notification in 66% of the cases. Of all respondents, only 11% of the pharmacists had reported an ADR to the National Centre for Pharmacovigilance. Most of the pharmacists agreed that reporting ADR are important to the profession (86%). Nevertheless, findings from this survey points that main reasons for sub-notification were : the accessibility to notification rules and formularies is difficult (80%), their university training was not very strong on pharmacotherapy and fisiopathology (69%) and pharmacists were not well informed about the Portuguese System (27%).

Conclusions: Pharmacists seems to be motivated to participate in ADR reporting, although they pointed out a need of more detailed information about de System and specialised training.

P37. Evaluación de los 10 años de tarjeta amarilla en Andalucía.

J. R. Castillo, J. Torelló, S. González, M. García, M^a N^a Merino, P. Maiquez

Centro Andaluz de Farmacovigilancia

Introducción: En Junio de 1990 se inició en Andalucía el programa internacional de la OMS sobre reacciones adversas a medicamentos (RAM), conocido como la "Tarjeta amarilla" (TA). Con motivo de los primeros 10 años de funcionamiento, se valora el rendimiento conseguido, tanto en términos cuantitativos (volumen global de notificación) como cualitativos (proporción de RAM graves, detección de señales).

Método: Se analizan las 7.580 TA recibidas en dicho período que contenían un total de 10.585 RAM, en las que se consideró estaban implicados 7.647 fármacos sospechosos. La categorización de las distintas variables se ha efectuado según los criterios establecidos en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) (clasificación de las RAM mediante diccionario OMS, grupo terapéutico, criterios de gravedad Unión Europea [UE]).

Resultados: Durante estos 10 años Andalucía ha contribuido con el 16,4% de todas las TA comunicadas mediante notificación espontánea al SEFV (excluidas las notificaciones procedentes de estudios fase IV y las de la industria). El volumen de notificación medio anual ha sido de 799 TA (DE:191 TA); si bien la tasa de notificación/100.000 habitantes/año fue de 10,8 (similar a la media nacional). Durante el período de estudio participaron 1.866 notificadores; el 65,6% de las TA fueron notificadas por médicos generales de atención primaria. Un 63% de las RAM se dieron en mujeres y un 38% de los pacientes tenían >60años. Al menos en un 12% de las TA constaba que la RAM precisó algún tipo de atención hospitalaria. Del conjunto de RAM graves según criterios de la UE recibidas en el SEFV, un 17,7% se notificaron en Andalucía. Las RAM más comunes fueron las gastrointestinales (21,5%) y las de naturaleza neurológica y/o psiquiátrica (21,4%), seguidas de las cutáneas (16,6%). Entre las menos frecuentes, pero de interés clínico y/o epidemiológico cabe señalar, las cardiovasculares (6,1%), las respiratorias (5,5%), las hepáticas (2,3%) y las hematológicas (2,4%). Los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados coinciden con los fármacos más prescritos en atención primaria: antiinfecciosos (23%); cardiovasculares (19,2%), aparato locomotor (14,9%) y los del sistema nervioso (13,8%). Durante estos 10 años se han realizado también estudios específicos (monitorización intensiva U. Infecciosos, monitorización de antihipertensivos e hipolipemiantes en APS, RAM de ingreso hospitalario) y actualmente se está participando en dos estudios de casos y controles (hemorragia gastrointestinal y uso de medicamentos; coagulación intravascular diseminada [CID] asociada a dinoprostona). Entre las principales señales identificadas se encontrarían la hepatotoxicidad por ebrotidina (1), la formación de bezoar como consecuencia de la interacción entre sucralfato-nutrición enteral y la CID asociada al uso de dinoprostona.

Conclusiones: A pesar de los resultados obtenidos, consideramos que podría mejorarse el rendimiento del programa en Andalucía, tanto en términos cuantitativos (aumentando la tasa de notificación/100.000hab./año) como sobretodo cualitativos (incrementando la notificación de RAM graves y/o desconocidas) (2,3).

Referencias

1. Castillo JR y cols. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 187-189.
2. Torelló J y cols. Aten Primaria 1994; 13: 307-311.
3. Torelló J y cols. Meth Find Exp Clin Pharmacol, 1996;18 (Suppl. C): 60.

P38. Causality assessment of adverse drug reactions: Results from published decisional algorithms and experts' opinions.

A. Filipa Macedo, F. Batel Marques, C. Fontes Ribeiro

Núcleo de Farmacovigilância do Centro, Universidade de Coimbra, Portugal

Any harmful event occurring during the course of a drug treatment is a potential adverse drug reaction. However a crucial issue is the assessment of causality between the drug and the clinical event. Different algorithms have been proposed since 1976, all supported by the combination of five common major criteria: challenge, dechallenge, rechallenge, previous bibliographic description and etiologic alternatives.

The aim of the present study was to evaluate causality in reported adverse drug reactions (ADR's) using published algorithms and to further compare the results with those obtained by the consensus opinion of a specialists panel using the World Health Organisation global introspection method.

Fifty sequentially reported ADR's were evaluated in order to assess causality using 20 different published methods. An expert panel comprising two clinical pharmacologists, one family physician and two pharmacists independently assessed the same reports. Causality assessments were analysed and compared.

Best agreements with panel opinion were found for the French method. Major disagreements were found for Naranjo, Venulet, Stephen, Weber, Jain and Cornelli procedures. All the other algorithms presented moderate agreements. However, several disagreements between different algorithm results were also identified. For a few algorithms final causality was not possible to carry out.

Variables selection criteria, construct validity, internal consistency and weighting seems to be a problem of algorithms. In the light of the present findings, their usefulness in routine ADR's causality assessment is not yet established, the issue deserving further research.

*Supported by a research grant from "Fundação para a Ciência e a Tecnologia – programa Praxis BD/758/2000 - Portugal"

P39. The development, organisation and area of influence and activities of the central Portugal Pharmacovigilance Centre –«Núcleo de Farmacovigilância do centro, NFC»– A regional unit of the Portuguese Pharmacovigilance System.

F. J. Teixeira, C. A. Fontes Ribeiro, F. Batel Marques, A. Figueiredo, L. M. Santiago, N. Cobrado

The Núcleo de Farmacovigilância do Centro

The rationale for regional pharmacovigilance units has been documented, as well as the advantages of their existence. Since the establishment by decree-law, in 1992, of the Portuguese Pharmacovigilance System, regional units have been considered as a need. However, legal regulations supporting their development only come into force in 1999. At this point in time, academics from the Schools of Medicine and Pharmacy, University of Coimbra, health professionals and the management board of the Central Portugal Health Administration Authority have created a non-profitable association aimed at developing pharmacovigilance activities and pharmacoepidemiological research. Further on, the local branch of the Portuguese Association of General Practitioners/Family Physicians was accepted member. In the year 2000 a contract-program with the National Institute for Pharmacy and Medicines (INFARMED) – the Portuguese medicines agency – was settled within a three years period time frame. The NFC became, from January 2001 on, responsible for the spontaneous reporting system in central Portugal.

Health care resources belonging to the National Health Service within the influence area:

For a total of two and a half million inhabitants, the Central Portugal Health Administration area comprises: 2 central hospitals (1 also university hospital), 3 specialised hospitals (1 paediatric and 2 psychiatric), 12 district hospitals, 10 county hospitals, 100 primary health care centres and 600 community pharmacies.

Activities

The on-going activities of the NFC comprise: a) reception and validation of suspected adverse drug reactions; b) post-graduated teaching for health professionals on pharmacotherapy and pharmacovigilance and c) pharmacoepidemiological research.

Human resources and time allocation:

Frederico Teixeira, MD, PhD. Head of Unit. 10% time allocation. C. Fontes Ribeiro, MD, PhD, Deputy Head of Unit. 10% time allocation. F. Batel Marques, PharmD, PhD. Unit Co-ordinator. 60% time allocation. Américo Figueiredo, MD, PhD. 5% time allocation. Luíz M. Santiago, MD. 10% time allocation. Nuno Cobrado, PharmD. Fulltime employee. Ana Filipa Macedo, fulltime PhD student (grant from the National Foundation for Science and Technology). Teresa Ventura, secretariat, fulltime employee.

Location and addresses:

School of Medicine, University of Coimbra. Apartado 3020. 3001- 401 Coimbra, Portugal. Phone: +351 239 851 830. Fax + 351 239 851 839. E-mail: farmacovigilancia@nfc.pt . Web site: www.nfc.pt

P40. Spontaneous reporting of adverse drug reactions after educational sessions: Preliminary results.

N. Cobrado, F. Batel Marques, C. Fontes Ribeiro, L. M. Santiago, F. Teixeira

Núcleo de Farmacovigilância do Centro, Coimbra, Portugal

Educational sessions on pharmacovigilance aimed at family physicians and community pharmacists were developed in co-operation with the Central Portugal Health Administration Authority as a project component of the central Portugal regional pharmacovigilance centre.

Sessions' syllabus comprised, for a 8 hours length: a) general information on the national and european drug regulatory system; b) basic elements of medicines risk-benefit ratio assessment; c) spontaneous reporting systems and pharmacovigilance and d) clinical cases presentation and discussion to fulfil adverse drug reactions report forms. The main objective was to increase both the numbers of reports and reporters.

None of the participants have previously reported any adverse drug reaction.

Reports of adverse drug reactions started to be received immediately after the training sessions. Results of the number of participants and of the number of participants who started to report were as follows:

	FAMILY PHYSICIANS	COMMUNITY PHARMACISTS	TOTAL
Number of participants/ number of reporters	98 /11	156/26	254/37

Efficacy rates of educational sessions were 11% for family physicians and 17% for community pharmacists, the overall rate being 14.5%.

These preliminary results provide evidence for the rational in running educational sessions to promote spontaneous reporting. Follow-up evaluations are needed to evaluate compliance with reporting over time periods.

P41. Reacciones adversas medicamentosas en Atención Primaria, recogidas en el Programa OMI-AP.

M^a P. Gabás Ballarín, M^a L. Torres Trasobares, F. Grimal Aliacar, M^a V. Palacios Pinilla, A. Bardají, F. González Rubio

Centro de Salud Delicias Sur de Zaragoza

Objetivos: Conocer cuales son los fármacos que con mayor frecuencia producen reacciones adversas en nuestra consulta diaria, así como cuales son sus manifestaciones clínicas y su gravedad. A su vez realizaremos un perfil general de los pacientes en cuanto a sexo, edad y la toma concomitante de otros fármacos. Se observó la idoneidad en la recogida de los datos por parte de los profesionales de salud, en la ficha de reacción adversa que existe en el programa OMI-AP.

Métodos: Apoyándonos en el sistema informático existente en nuestro centro, recogemos un listado de todas las reacciones adversas a medicamentos producidas en el año 2000, desde el 1 de enero del 2000 al 1 de enero del 2001. En una ficha se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, toma concomitante de otros fármacos, fármaco que produce la reacción, tipo clínico de reacción y necesidad o no de atención hospitalaria. Se realizó por lo tanto un estudio descriptivo transversal y el ámbito de estudio es la consulta médica informatizada de Atención Primaria, en un centro de salud urbano.

Resultados: Se contabilizan un total de 348 reacciones adversas, durante el periodo estudiado y fueron notificadas a farmacovigilancia 97. De todas ellas, 263 fueron en mujeres (75,57%) y 85 en varones (24,42%). El rango de edad de la muestra es de 4 a 92 años, con una media de edad de 65 años, siendo la media en las mujeres de 65 y en los hombres de 61.

305 pacientes (87,64%) tomaban concomitantemente otros fármacos y 43 (12,35%) solamente tomaban el fármaco causante de la reacción adversa. Los fármacos que han producido las RAM, se distribuyen de la siguiente forma: AINE 48 casos (13,79%), IECA 39 (11,20%), Calcioantagonistas 32 (9,19%), Penicilina y derivados 34 (9,77%), Antidepresivos ISRS 23 (6,6%), Macrólidos 15 (4,3%), Diuréticos 19 (5,45%), Derivados opiáceos 12 (3,44%), Alfabloqueantes 11 (3,16%), Betabloqueantes 13 (3,73%) y el resto 102 (29,3%).

En cuanto al tipo de reacción, la distribución fue la siguiente: Intolerancia gastrointestinal 100 casos (28,7%), Urticaria 40 (11,49%), Tos 21 (6,03%), Mareos 21 (6,03%), Edemas 18 (5,17%), Cefalea 17 (4,88%), Insomnio 9 (2,58%), Hemorragia digestiva 11 (3,16%), No consta tipo de reacción en 28 casos (8,04%), y el resto de reacciones fueron 84 (23,8%).

En 11 casos (3,16%) fue necesario el traslado del paciente al hospital para continuar con el tratamiento y en el resto (96,8%) no fue necesario, siendo suficiente el tratamiento domiciliario.

Conclusiones:

- Las reacciones adversas medicamentosas son frecuentes en nuestro quehacer diario, observándose más casos entre las mujeres que en los hombres. La media de edad es similar en ambos sexos, aunque pueden aparecer en un rango de edad muy amplio, incluso en la infancia. En un mayor número de casos los pacientes son plurimedicados.
- Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados son AINE, IECA, Penicilina y derivados y Calcioantagonistas, aunque prácticamente el 30% de los casos se deben a una gran variedad de grupos farmacológicos.
- La clínica más frecuente es la intolerancia gastrointestinal, la urticaria, la tos y los mareos, aunque no suelen ser cuadros muy graves ya que tan solo requirieron tratamiento hospitalario el 3% de los casos.
- En cuanto a la calidad de la recogida de datos en la historia clínica y en la ficha de RAM se advirtió que en 28 casos no se recogía cual había sido la clínica de la reacción. Debemos de hacer hincapié en la recogida de datos y en su posterior envío a los servicios de farmacovigilancia oportunos para su posterior estudio.
- Consideramos que el programa OMI-AP, que existe ya en muchos centros de salud, facilita en gran manera la recogida de los datos y el posterior envío de los mismos a los servicios de farmacovigilancia. A pesar de esto se han detectado deficiencias en la hoja recogida de datos ya que no se pueden recoger: fecha de inicio de la reacción, fármacos que está tomando actualmente...que son muy válidos para el estudio de la reacción.

Palabras clave: Atención Primaria, Reacción Adversa y Farmacovigilancia.

P42. Estudio sobre las fuentes de información consultadas por los médicos de Atención Primaria en relación con la seguridad de los medicamentos.

C. Ibáñez Ruiz, M. A. Ibáñez Ruiz, C. Esteban Calvo, J. Frias Iniesta

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Unidad de Estadística.
Departamento de Economía y Ciencias Sociales Agrarias. ETSI Agrónomos.
Departamento de Farmacología y Terapéutica Facultad de Medicina UAM.

Introducción: En Atención Primaria es donde más pacientes están expuestos a medicamentos y durante periodos de tiempo más largos, por lo que es el medio en el que con mayor probabilidad se producen las reacciones adversas desconocidas, si éstas no son producidas por medicamentos de uso hospitalario. El estudio pretende evaluar las fuentes de información utilizadas por los médicos en el ámbito de la Atención Primaria y su posible relación con la actitud ante la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) mediante la Tarjeta Amarilla (TA).

Métodos: Encuesta anónima entregada a los coordinadores de docencia de 27 Centros de Salud de 4 de las 11 áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid, incluidas en un sobre con la dirección y el franqueo. Las preguntas relativas a los medios de información general y específica en materia de seguridad de los medicamentos eran de respuesta múltiple. Hemos utilizado un modelo logit para evaluar la asociación entre la disponibilidad de TA, la consulta al Servicio de Farmacia del Área, las consultas en fuentes primarias de información (MEDLINE, publicaciones e internet) y la notificación de sospechas de reacciones adversas al SEFV.

Resultados: Entre junio de 2000 y enero de 2001 se entregaron 294 encuestas coincidiendo con las sesiones realizadas en 27 Centros de Salud, recibiendo 63 (21,4%). De los que cumplimentaron la encuesta 22 (34,9%) habían notificado en alguna ocasión, 19 de ellos mediante la TA. Las fuentes consultadas para obtener información general sobre la seguridad de los medicamentos fueron: Vademecum Internacional 47 (74,6%), Ficha Técnica del producto 33 (52,4%), el representante de la compañía farmacéutica 16 (25,4%), libros de farmacología 10 (15,1%), el Servicio de Farmacia del Área en 9 (14,3%) Internet 2 (3,2%) y revistas 2 (3,2%). Las fuentes consultadas para obtener información más específica fueron el Servicio de Farmacia del Área por 39 (61,9%), MEDLINE 31 (49,2%), un Especialista del Área 7 (11,1%) y 6 (9,5%) no contestaron a esta pregunta. Del total de médicos que respondieron a la encuesta, disponen habitualmente de TA en el centro de trabajo 29 (46%), frente al 68,4% de los 19 que han notificado, OR de 4,33 (IC95% 1,21;15,46). Consultar al Servicio de Farmacia del Área se asocia a una mayor notificación, incluso controlando la disponibilidad de tarjetas amarillas, con una OR de 8,74 (IC95% 1,64;46,64).

Conclusiones: La tasa de notificación de los médicos que responden a la encuesta es muy superior a la tasa de notificación de los médicos de Atención Primaria de Madrid. Hemos encontrado asociación entre la disponibilidad habitual de tarjetas amarillas en el centro de trabajo y la notificación al SEFV, también hemos encontrado asociación entre la notificación de sospechas a reacciones adversas a medicamentos y la utilización del Servicio de Farmacia del Área como fuente de consulta de la seguridad de los medicamentos, entre los médicos que han respondido a la encuesta.

P43. Difusión del programa de la tarjeta amarilla en médicos de Atención Primaria de Huesca.

R. Cuartero Gutiérrez, M. J. Casas Hernando, M^a M. Fernández Izarbez, N. Gavin Anglada, N. Mur Ardanuy, J. Mateos Omiste, C. Buisac Ramón

Centro de Salud Pirineos de Huesca

Objetivos: conocer la difusión del Programa de la Tarjeta Amarilla entre profesionales médicos de la ciudad de Huesca y el grado de notificación de estos profesionales.

Ambito del Estudio: centros sanitarios públicos y privados que dan asistencia sanitaria de medicina general en Huesca capital.

Diseño: estudio descriptivo transversal

Sujetos a estudio: Médicos de Atención Primaria y Medicina General de Huesca.

Material y métodos: se ha realizado una encuesta a personal Médico del Centro de Salud Pirineos con categoría de refuerzo habitual y apoyo de refuerzo, médicos de Clínica Santiago, Hospital Provincial, Residencias de DGA, Policlínica Altoaragón, Médica Sport e Igualatorio Médico Quirúrgico. Se les preguntó si conocían el Programa de la Tarjeta Amarilla, si habían notificado alguna Reacción Adversa a Medicamentos, si creían que teníamos la obligación legal de notificar las RAM y si sabían donde estaba ubicado el Centro de Farmacovigilancia de Aragón. La encuesta es anónima y voluntaria.

Resultados: se han realizado 34 entrevistas siendo el 53% varones (n=18) y el 47% mujeres (n=16).

- Conocen el Programa de la Tarjeta Amarilla el 70.5% (n=24) y no lo conocen el 29.9% (n=10).

- Han notificado RAM el 73.5% (n=25) frente al 26.5% (n=9) que no han notificado nunca.

- Creen que tenemos obligación de notificar las RAM el 85% n=29 frente al 15% que no lo creen.

- La mitad de los encuestados no sabe donde está el Centro de Farmacovigilancia de Aragón.

Conclusiones: los médicos de Medicina General de Huesca mayoritariamente conocen el Programa de la Tarjeta Amarilla e igualmente conocen la obligación legal que tenemos de notificar las RAM pero todavía hay un porcentaje importante (26.5%) que nunca han notificado una RAM.

Necesidad de ampliar la encuesta a todos los profesionales sanitarios para obtener una opinión más general.

Necesidad de implantar un Programa de Formación Continuada para todos los profesionales sanitarios.

Palabras clave: farmacovigilancia, Atención Primaria, Encuesta.

P44. Hemorragias por anticoagulantes: Aportación de la CIE-9 a la identificación de reacciones adversas en el hospital.

F. Bejarano, E. Montané, G. Cereza, A. Vallano, C. Pedrós, A. López, M. García

Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Antecedentes y objetivos: El programa de Farmacovigilancia Hospitalaria (PFVH) del Área General del Hospital Universitario Vall d'Hebron monitoriza las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que motivan consulta al servicio de urgencias o ingreso hospitalario y las que ocurren durante la estancia hospitalaria. Las fuentes de identificación son las siguientes: a) en las RAM que motivan asistencia en urgencias, la notificación espontánea; b) en las que motivan ingreso hospitalario, la revisión sistemática del listado diario de diagnósticos de ingreso hospitalario; y, c) en las intrahospitalarias, la notificación espontánea y/o las consultas terapéuticas realizadas al Servicio de Farmacología Clínica. Aunque se pueda sospechar que no se identifican todos los casos, no existen datos sobre las RAM que no detecta el PFVH y es necesario evaluar otros sistemas de identificación. El objetivo de este estudio fue comparar un tipo de RAM, las hemorragias por anticoagulantes (AC), identificadas mediante el PFVH con las identificadas a partir de la revisión de los diagnósticos de alta.

Métodos: En este estudio longitudinal retrospectivo se analizaron los casos de hemorragias por AC en el Área General del Hospital Universitario Vall d'Hebron durante el período 1989-1999. Se utilizaron dos fuentes de identificación: el registro de la base de datos informatizada del PFVH y el archivo de historias clínicas del hospital. En la base de datos del PFVH se seleccionaron todas las notificaciones de reacciones hemorrágicas en las que alguno de los fármacos sospechosos era un AC. En el archivo hospitalario de historias clínicas se seleccionaron aquellas con el diagnóstico hemorragias por anticoagulantes codificado mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión (CIE-9 934.2). En todos los casos se recogió información sobre: edad y sexo de los pacientes; tipo de anticoagulante; inicio (extra- o intrahospitalario), localización y gravedad clínica de las hemorragias.

Resultados: Se identificaron 226 casos de hemorragias asociadas al uso de AC: 100 casos (44,2%) mediante el PFVH y 116 (51,3%) a través del código diagnóstico CIE-9 943.2 de las historias clínicas. Diez casos (4,5%) fueron identificados mediante ambos métodos. En la tabla se presentan las características de los casos.

	PFVH (n=100)	CIE-9 (n=116)
Edad mediana (mín.-máx.)	69 años (31-90) 61%	70 años (40-90) 49%
Mujeres	72% / 28%	48% / 52%
AC orales / Heparinas	89%	44%
Hemorragias extrahospitalarias	Gastrointestinal (64%)	Musculoesqueléticas (35%)
Localización más frecuente	56,0%	55,2%
Graves		

Conclusiones: La revisión de los diagnósticos de alta hospitalaria permite la identificación de hemorragias intrahospitalarias por AC no identificadas previamente por el PFVH. En los programas de farmacovigilancia hospitalaria, es necesario implementar diferentes métodos de detección de RAM. Asimismo, son necesarios estudios que evalúen la efectividad de los diversos métodos de identificación.

P45. Monitorización de alergias y fármacos alertantes de acontecimiento adverso por medicamentos desde el servicio de farmacia.

A. Santos, A. Illaro, M. García, A. Iglesias, O. Ibarra, M. J. Martínez, J. M. Rodríguez

Servicio de Farmacia. Hospital de Galdakao. Bizkaia

Antecedentes y objetivo: Se estima que entre el 1,5 y el 35% de los pacientes admitidos en un hospital podrían sufrir algún tipo de acontecimiento adverso por medicamentos (AAM)(1). Aparte de las reacciones adversas propiamente dichas, los medicamentos pueden producir daño como consecuencia de un mal uso. De hecho, el 28-50% de los AAM están provocados por errores y, por tanto, son prevenibles (1,2). Un error de medicación bastante común es la prescripción médica de un fármaco al que el paciente es alérgico. Muchas veces el problema radica en que el médico olvidó anotar la alergia en la orden médica en cuyo caso ni el Servicio de Farmacia ni el personal de enfermería puede colaborar en evitar el daño al paciente. Por otra parte, cuando una reacción alérgica se produce, muchas veces este dato no se registra claramente en la historia clínica del paciente con el consiguiente riesgo de que en un futuro se vuelva a administrar el fármaco implicado. En general, estos eventos no se notifican; sin embargo, el seguimiento de una serie de alertas como por ejemplo fármacos que suelen prescribirse cuando se ha producido un AAM (fármacos alertantes) puede incrementar considerablemente la tasa de detección.

El objetivo de este trabajo fue poner en marcha en el Servicio de Farmacia un sistema que permitiese monitorizar las alergias medicamentosas, detectar AAM a través del seguimiento de una serie de fármacos alertantes y registrarlos en el sistema informático de unidades para evitar que se repitan.

Método: • Monitorización de alergias: En nuestro Servicio de Farmacia las alergias anotadas en las ordenes médicas de tratamiento farmacológico se registraban en el sistema informático de unidades, de manera que al introducir el número de historia del paciente siempre aparecía este dato en la pantalla (incluso en posteriores ingresos). A pesar de esto, algunas alergias seguían pasando desapercibidas por lo que se desarrolló un sistema que combinase los datos de alergias con los datos de unidades y censo del hospital. Así, diariamente se obtiene un listado en el que aparecen todos los pacientes con alergias junto con la medicación que están recibiendo. Un farmacéutico revisa

sa el listado y envía un informe al médico responsable en caso de detectar alguna probabilidad de reacción alérgica. Todos los datos de alergias son comprobados con la historia clínica y se registran en una base de datos, además de en el sistema informático de unidosis.

El inconveniente de este método es que se depende de que en la planta se anote la alergia en la hoja de tratamiento, lo que no siempre sucede. Para ampliar el número de pacientes abarcado tomamos del CMDB del hospital de Galdakao los pacientes con códigos CIE-9-MC correspondientes a antecedentes de alergias (V140-149) o efectos adversos a medicamentos (E9952, E9300-9499). Diariamente se obtiene un listado de los pacientes ingresados con alergias en el sistema informático y/o códigos de este tipo en su historia clínica. Este listado permite además obtener información retrospectiva sobre pacientes que han sufrido AAM en anteriores ocasiones. Todos los datos obtenidos se introducen en la base de datos y en el sistema informático. De esta forma, se puede avisar al médico responsable en caso de que prescriba un fármaco al que el paciente ha tenido una reacción anteriormente.

- Monitorización de fármacos alertantes de AAM: Los fármacos monitorizados son adrenalina, antihistamínicos, corticoides IV-tópicos, fitomenadiona, protamina, loperamida, flumazenilo, dantroleno, diazepam IV, fenitoína IV, naloxona, poliestirensulfonato cálcico y acetilcisteína-antídoto. Cada día se obtiene un listado de pacientes con alguno de estos fármacos en su tratamiento, que es revisado por un farmacéutico. Las sospechas de AAM se comprueban con la historia clínica y las reacciones alérgicas detectadas se registran en la base de datos y en el sistema informático de unidosis. Así, estos datos no se pierden y se puede avisar al médico responsable si vuelve a prescribir el fármaco sospechoso. Todas las sospechas se remiten al Centro de Farmacovigilancia del País Vasco.

Resultados: En los cuatro primeros meses de funcionamiento del programa (Nov 2000-Feb 2001) se introdujeron en la base de datos 366 pacientes con alergias o efectos adversos a medicamentos. Se enviaron 70 informes: 27 al Centro de Farmacovigilancia por sospechas de efecto adverso y 43 al médico responsable por prescripción de un fármaco al que el paciente era alérgico o había tenido una reacción anteriormente. De estas últimas en 16 ocasiones (37,5%) se suspendió el fármaco implicado, en 8 casos (18,6%) el paciente fue dado de alta o el dato se perdió y en los 19 restantes (44,2%) no se suspendió el fármaco. De estas últimas 12 (63,1%) eran alergias dudosas, 1 (5,3%) era una alergia descartada, 3 (15,8%) eran posibilidades de reacción cruzada y otras 3 (15,8%) eran casos de intolerancia a AINES.

Conclusión: La monitorización de alergias desde el Servicio de Farmacia ayuda a prevenir AAM en pacientes alérgicos. Aunque en nuestro estudio el número de casos en los que se suspendió el fármaco implicado tras el aviso de Farmacia fue inferior al número de casos en los que no se suspendió, hay que tener en cuenta que de estos últimos la mayoría eran alergias no confirmadas. Es importante considerar además que en el País Vasco aproximadamente la mitad de la población es "alérgica".

La monitorización de fármacos alertantes ayuda a detectar AAM; el registro de estos datos permite prevenir nuevos eventos adversos.

Bibliografía:

- (1)Bates y cols.JAMA.1995;274:29-34.
- (2)Classen y cols.JAMA.1997;277:301-306.

P46. Identificación de reacciones adversas a través del Servicio de Consulta Terapéutica.

A. López, C. Aguilera, G. Cereza, I. Danés, A. Agustí, C. Pedrós

Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Antecedentes y objetivos: El programa de Farmacovigilancia Hospitalaria (PFVH) del Área General del Hospital Universitario Vall d'Hebron monitoriza las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que motivan atención en el servicio de urgencias o ingreso hospitalario y las que ocurren durante la estancia hospitalaria. Una proporción importante de las consultas realizadas por facultativos del hospital al servicio de Consulta Terapéutica (CT) son referentes a RAM sucedidas en pacientes concretos. Nuestro objetivo es analizar qué proporción de las RAM recogidas por el PFVH son identificadas a través del servicio de CT y cuáles son sus características.

Métodos: De todas las sospechas de RAM recogidas por el PFVH durante el período 1999-2000, se seleccionaron aquellas que habían sido identificadas a través del servicio de CT y se compararon con las identificadas a través de notificación espontánea o revisión sistemática de los diagnósticos de ingreso en cuanto a la demanda asistencial (atención en urgencias, ingreso o RAM intrahospitalaria), la gravedad, el desenlace, el fármaco sospechoso, el órgano afectado y el conocimiento previo de la asociación fármaco-reacción.

Resultados: Durante el período de estudio se recibieron un total de 140 CT sobre RAM. Treinta y ocho de ellas (27%) fueron sobre prevención de posibles RAM en pacientes o grupos de pacientes y 102 fueron sospechas de RAM (73%); en 53 casos (38%) posteriormente se descartó la sospecha de RAM y en 49 (35%) no se llegó a descartar. Durante este mismo período, el PFVH recogió 251 sospechas de RAM. Treinta de ellas (12%) fueron identificadas mediante la formulación de una CT; las restantes 221 (88%) se identificaron a través de la notificación espontánea o la revisión sistemática de los diagnósticos de ingreso. Los casos identificados mediante CT habían sido motivo de ingreso o RAM intrahospitalarias, mientras que un 27% de las identificadas por otros métodos habían requerido atención en urgencias ($p=0,002$). No se observaron diferencias en la gravedad ni el desenlace. Entre los fármacos sospechosos, los analgésicos-antiinflamatorios fueron menos frecuentes en los casos identificados por CT que en el resto (2,1% vs. 15,7%; $p=0,012$); las RAM hepáticas y de vía biliar fueron más frecuentes (20,5% vs. 5,6%; $p=0,002$). Hubo un porcentaje significativamente mayor de asociaciones fármaco-reacción desconocidas entre los casos identificados a través de CT (30% vs. 7,6%; $p=0,0006$).

Conclusiones: Una proporción importante de sospechas de RAM son detectadas por el PFVH a través del servicio de CT, el cual contribuye a la identificación de asociaciones fármaco-reacción desconocidas.

P47. La opinión de los médicos sobre el sistema de farmacovigilancia. Estudio cualitativo.

L. Enciso, R. Huarte, B. Echávarri

Centro de Salud de Alcañiz. Hospital de Alcañiz

El sistema español de farmacovigilancia está constituido por una red de centros distribuidos por comunidades autónomas. Su objetivo es el de acercar a los profesionales sanitarios las actividades propias de la farmacovigilancia. El principal programa sistematizado es el de la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, también llamado de Tarjeta Amarilla.

A pesar de su indiscutible valor y conscientes de algunas limitaciones que posee este sistema, tenemos la impresión de que la notificación espontánea a través de la Tarjeta Amarilla es poco conocida y está infravalorada por los profesionales sanitarios.

Por ello nos planteamos un estudio cualitativo con el propósito de conocer el punto de vista general y/o la opinión de los médicos de nuestra zona de Alcañiz, sobre el sistema de detección de reacciones adversas a medicamentos.

Se escogió una muestra poblacional con todos los médicos que prestan sus servicios en el sector público de Alcañiz, ya sea en el Centro de Salud o en el Hospital.

Para recoger la información se utilizaron encuestas semiestructuradas cuyas preguntas estaban predeterminadas tanto en la secuencia como en la formulación de las mismas. Se distribuyeron personalmente a cada médico. En los cuestionarios se plantearon preguntas para valorar los conocimientos y actitudes que tienen los médicos sobre el sistema de farmacovigilancia, la tarjeta amarilla y la notificación de reacciones adversas. En otras se pedía la opinión sobre el grado de notificación y las causas más probables ante una posible infranotificación; se pidieron sugerencias y se valoró la disposición personal de cada facultativo.

Resultados: La encuesta se realizó entre una población de 88 médicos, 66 de especializada y 22 de primaria. Se obtuvieron un total de 49 respuestas, 30 encuestas de médicos especialistas, lo que supone un 53,57% de respuesta en el hospital, y 19 encuestas de médicos de primaria, lo que supone un 86,36%. Hubo una mayor incidencia de respuesta en primaria ($p=0,02$, $x^2 = 4,89$). Globalmente, un 67% de los médicos conoce la organización, el 58% recibe el boletín regional de farmacovigilancia y la mayoría dice que lo reciben de forma esporádica. El 69% conoce la tarjeta amarilla y solo un 30% la tiene disponible en su trabajo. Un 13% ha notificado alguna vez en su vida profesional y la mitad de ellos dice no haber recibido retroinformación desde el Servicio Regional de Farmacovigilancia. Se observó que los médicos de primaria disponen de tarjetas amarillas localizadas y han notificado con más frecuencia que los del hospital. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas. En otras cuestiones las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre ambos niveles. Entre sus opiniones sobre la causa de la baja notificación, la más frecuente es la de falta de interés y/o tiempo, seguida por el desconocimiento de los requerimientos para notificar.

El 84% considera la notificación como una obligación de todo el personal sanitario y para un 34% de los encuestados, esta actividad debería ser responsabilidad de los Centros de Farmacovigilancia. Un 69,5% cree que deben notificarse todas las reacciones adversas, frente a un 30% que opina que solo aquellas de carácter grave. El 56,5% de los encuestados creen que en caso de establecerse un programa de farmacovigilancia en su centro de trabajo, el más efectivo sería la tarjeta amarilla frente a otras opciones de monitorización intensiva. El 84% estaría dispuesto a participar.

Conclusión: Los médicos confirman que colaboran poco o nada en la notificación y opinan que reciben poca información por parte del Centro Regional de Farmacovigilancia. Aunque la mayoría culpa de la infranotificación a la falta de interés y/o tiempo, en general manifiestan su disposición a participar. Se considera necesaria una labor informativa que estimule la colaboración de todo el personal implicado.

P48. Programa de Farmacovigilancia en oficinas de farmacia: Alendronato.

M. García Caudevilla, T. Cuchí Alfaro, M^a I. Higuera Aranda, M. Bartolomé Rodríguez

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. Centro de Farmacovigilancia de Aragón

Antecedentes y Objetivos: Una de las terapias no estrogénicas más comunes contra la osteoporosis es el empleo de bifosfonatos. El Alendronato es un aminobifosfonato que actúa como inhibidor específico de la resorción del hueso mediada por osteoclastos, es un fármaco útil pero que, como todos los bifosfonatos, puede causar una irritación local de la mucosa gastrointestinal, pudiendo aparecer esofagitis, úlcera esofágica, a veces con hemorragias, reacciones que pueden evitarse en muchas ocasiones administrando el medicamento con las debidas precauciones.

Se diseñó un tipo de seguimiento que permitiera estudiar su uso real, prevenir las reacciones potencialmente graves y detectar precozmente las reacciones adversas.

Métodos: Se constituyó un grupo de trabajo formado por miembros del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza y del Centro de Farmacovigilancia de Aragón, que elaboró el material necesario para el estudio compuesto de: ficha-encuesta de fácil cumplimentación diseñada para obtener datos rigurosos y relevantes, manual de instrucciones para el farmacéutico, recomendaciones sobre el uso del medicamento, pictograma con instrucciones gráficas para el paciente, información farmacológica sobre el principio activo.

Cada farmacéutico fue localizando a los pacientes que habitual o esporádicamente solicitaban el medicamento en estudio, informándoles con un lenguaje claro y sencillo, sin crear alarma, sobre la campaña sanitaria, al tiempo que se les invitaba a colaborar.

Entre septiembre de 1999 y junio de 2000 se llevó a cabo el periodo de seguimiento, a lo largo de estos meses se programaron cinco reuniones con los farmacéuticos colaboradores para resolver las dudas y dificultades relacionadas con la investigación. Finalizado el periodo de seguimiento, se recogieron las encuestas, que fueron introducidas en una base de datos y analizadas.

Resultados: En este proyecto han participado cuarenta farmacias, pertenecientes a 23 de las 30 zonas de salud existentes en la ciudad, y un total de 50 farmacéuticos. El número de pacientes seguidos ha sido 217, con más de 600 entrevistas

El 95% de los pacientes entrevistados eran mujeres, siendo superior en ellas la edad media, así como el rango de edades. El 86% de los pacientes manifestó estar tomando el fármaco para la prevención o tratamiento de la osteoporosis. Se detectaron un total de 96 (44%) problemas terapéuticos, de los cuales 8 se resolvieron mediante consejo farmacéutico. Ochenta y ocho pacientes experimentaron algún tipo de reacción, las cuales fueron analizadas y evaluadas detalladamente, clasificándose 33 de ellas como reacciones adversas relacionadas con la administración del fármaco.

No se ha contemplado grupo control, por motivos éticos, dada la posible aparición de reacciones adversas graves. Gracias al pictograma y a la información aportada a los pacientes objeto de seguimiento, no se han observado reacciones graves. Creemos haber podido contribuir, no solo a aumentar la seguridad del medicamento, sino a la adherencia al tratamiento.

Conclusión: Podemos decir que el seguimiento de pacientes en oficinas de farmacia es un método útil y efectivo, que puede aportar datos relevantes en la detección de reacciones adversas a medicamentos, así como ayudar a prevenirlas.

P49. Evaluación del impacto de las intervenciones del centro de farmacovigilancia de Aragón sobre el uso de vigabatrina en la comunidad autónoma.

R. Samaniego*, T. Cuchí, E. Sánchez*, M. Bartolomé

Centro de Farmacovigilancia de Aragón.

* Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, F. de Medicina, Universidad de Zaragoza

Antecedentes

El antiepiléptico vigabatrina (Sabrillex®), se autorizó en España en julio de 1992. Tras un empleo muy extendido en todo el mundo, en 1997 se informó de la existencia de una reacción adversa ignorada hasta ese momento, como es el defecto irreversible del campo visual (DCV) concéntrico bilateral de localización preferentemente nasal¹.

Actualmente la incidencia de esta reacción adversa se estima en un 33%, si bien existen referencias de porcentajes mayores que alcanzan valores hasta del 52%².

Ante la gravedad de este tipo de reacción, fue necesario reevaluar la relación beneficio-riesgo de este medicamento en Europa (mayo 1999), llegándose a las siguientes conclusiones: la utilización del medicamento solo está justificada en combinación con otros fármacos antiepilépticos, en el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria, es decir en la que otras combinaciones de fármacos han demostrado ser inadecuadas o mal toleradas y en monoterapia, en el tratamiento de los espasmos infantiles (síndrome de West); el tratamiento solo debe ser iniciado y continuado bajo la supervisión de un experto; los pacientes deben ser sometidos a exámenes oftalmológicos periódicos (campimetría, electrorretinografía o potenciales evocados visuales).

La ficha técnica del medicamento se modificó convenientemente en diciembre de 1999.

Ante la frecuencia y gravedad de los trastornos del campo visual asociados con vigabatrina y la aparición de los primeros casos en un hospital zaragozano, el Centro de Farmacovigilancia de Aragón (CFA) en cumplimiento de sus funciones, mantiene informados a los profesionales sanitarios. Las intervenciones llevadas a cabo se pueden esquematizar de la forma siguiente:

- Reunión con neurólogos y Autoridades Sanitarias (noviembre 1999).
- Notas informativas sobre los DCV asociados con vigabatrina, en los Boletines Informativos Nº 12 (diciembre 1999) y Nº 13 (octubre 2000) y en la página web del CFA.
- Cartas informativas a Colegios de Médicos, Asociaciones Médicas y Directores Médicos del Insalud (diciembre 1999).
- Cartas informativas personalizadas a los médicos prescriptores (febrero y noviembre de 2000).
- Encuesta de utilización de vigabatrina en las oficinas de farmacias de Aragón (diciembre de 2000, enero, febrero y marzo de 2001)

Objetivo

Evaluar el impacto de las intervenciones del CFA en la utilización de vigabatrina en Aragón y determinar en qué medida ha influido en la prescripción.

Material y Método

Se ha llevado a cabo un estudio observacional longitudinal. Para evaluar el impacto de la intervención, se analizó la evolución del consumo de vigabatrina pre y postintervención del CFA, durante 1999 y 2000. Las cifras de ventas y número de prescriptores fueron facilitados por el Insalud de Aragón (Inspección Farmacéutica). Se ha expresado el consumo en unidades vendidas tomando como base la especialidad en forma de sobre. También se ha analizado el consumo nacional y de Aragón durante el periodo 1993-1999 que figuran en la base de datos de la Agencia Española del Medicamento. Por otra parte, con la colaboración de los Colegios de Farmacéuticos, hemos identificado las oficinas de farmacia dispensadoras de este medicamento en septiembre y octubre de 2000. A través de ellas, como otro indicador para medir el impacto de esta intervención, se ha puesto en marcha un estudio paralelo de utilización de vigabatrina. La encuesta que se realiza a los pacientes-parientes recoge, entre otros, datos de uso y de realización de exploraciones del campo visual.

Resultados

Los resultados que presentamos son un avance del estudio a largo plazo que estamos llevando a cabo. Analizando el consumo en la comunidad de Aragón desde el año 1999 al 2000, se observa un descenso, tanto en el número de prescriptores como en el de envases dispensados. Hay una disminución del 32% en el primero y del 42% en el segundo, en el año 2000 con respecto al año anterior. Las cifras del consumo procedentes de la AGEMED indican la misma tendencia.

Hemos recibido la mitad del total de las encuestas, por lo que no podemos presentar los resultados finales, pero se puede adelantar que a 32.7% de los pacientes no se le ha realizado nunca el examen oftalmológico para controlar el tratamiento.

Conclusiones

A pesar de que el periodo de análisis es corto, puede decirse que en la comunidad de Aragón hay una clara tendencia a la disminución tanto en el número de prescriptores como en el de las dispensaciones. Aunque tanto la Agencia de Medicamento como la Industria Farmacéutica han tomado también medidas correctivas para mejorar el uso de este medicamento, creemos que las acciones tomadas por el CFA pueden haber contribuido considerablemente a la disminución del uso vigabatrina en Aragón. En este caso, a falta de otros indicadores, consideramos la reducción del consumo como un parámetro indicativo del uso razonado del medicamento, objetivo principal de la intervención.

Bibliografía

- 1- EKE T., TALBOT J. F., LAW DEN M. C. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Br Med J 1997;314:180-1.
- 2- LAW DEN M. C., EKE T., DEGG C., et al. Visual field defects associated with vigabatrin therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:716-722.

INDICE DE AUTORES

- Adalia, A. — 13
Aguilera, C. — 77
Aguirre, C. — 35, 68
Agustí, A. — 21, 77
Ajuria, A. — 68
Albaladejo Vicente, R. — 52
Alfaro Matos, F. J. — 46, 63
Altozano, J. — 13
Alvarez, E. — 64
Alvarez, J. C. — 13
Alvarez, M. — 64
Amor, M. — 16
Amorín, M. J. — 14
Andrades Gómez, J.L. — 50, 56
Andrade, R. — 51
Anies Omiste, C. — 49
Aragón Recio, A. V. — 50, 56
Armijo, J. A. — 13
Arrazola Saniger, M. — 58, 59
Astasio Arbiza, P. — 52
Aza, M. — 70
Banús, S. — 62
Balcells, N. — 57
Bardají, A. — 74
Barquero, J. — 60
Bartolomé Rodríguez, M. — 3, 14, 78, 79
Batel Marques, F. J. — 48, 73, 74
Bejarano, F. — 76
Benavides Moraz, M. J. — 34
Benítez, J. — 53
Benito, F. J. — 13
Bermejo, T. — 65
Blanco López, N. — 34
Blanco, M. Y. — 13
Bruscas Alijarde, M. J. — 57
Bueno, F. — 60
Buisac Ramón, C. — 75
Buisán, M. J. — 70
Cabello Porras, M. R. — 51, 68, 69
Cachá, A. — 45, 64
Calle Purón, M. E. — 52
Calvo Charro, E. — 68
Cantal Sánchez, M. T. — 47
Carapeto, F. J. — 57, 58
Carmona Ortells, L. — 51
Carrillo, J.A. — 53, 60
Carvajal, A. — 17, 50, 54
Casas Hernando, M. J. — 75
Castaño, M. — 13
Castell, I. — 65
Castillo, J. — 13
Castillo Ferrando, J. R. — 61, 66, 72
Celaya, M. C. — 70
Cereza, G. — 76, 77
Cobrado, N. — 48, 73, 74
Codina, C. — 29
Colás, R. — 13
Comellas, J. — 36
Cornudella, R. — 58
Corominas, N. — 29
Cózar Murillo, V. — 50, 56
Cuartas, I. — 73
Cuartero Gutiérrez, R. — 7, 49, 59, 75
Cubián, I. — 13
Cuchí Alfaro, T. — 14, 49, 70, 78, 79
Cuña, B. — 16
Danés, I. — 77
De Abajo, F. J. — 45, 64
De Juan, J. — 13
De Juana, P. — 65
De la Riva, I. — 65
Del Pino, A. — 17
Del Río Urenda, S. — 68
Domínguez Rojas, V. — 52
Echávarri, B. — 38, 54, 78
Echevarría, V. — 57
Elfau, M. — 70
Enciso, L. — 38, 54, 78
Escobar Oliva, A. B. — 34
Esteban Calvo, C. — 75
Fernández Izarbez, M^a M. — 75
Fernández Martínez, G. — 47
Fernández, J. A. — 13
Figueiredo A. — 48, 73
Filipa Macedo, A. — 73
Fontes Ribeiro, C. — 48, 73, 74
Frías Iniesta, J. — 75
Gabás Ballarín; M^a P. — 57, 74
García Batlle, M. C. — 61
García Caudevilla, M. — 9, 78
García Del Pozo, J. — 17, 50, 54
García Rodríguez, J. — 50, 56
García Ruiz, M. J. — 59
García Solans, J. R. — 10
García, B. — 65
García, L. A. — 13
García, M. — 60, Badajoz
García, M. — 35, 68, 76, Galdakao
García, M. — 72, Sevilla
García, M. — 76, Barcelona
García, M. P. — 13
Garjón, J. — 70

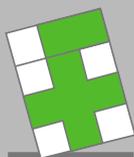
INDICE DE AUTORES

- Garrido Calvo, A. M. — 57
Garrido Calvo, M. C. — 57
Gavin Anglada, N. — 75
Gervasini, G. — 53
Gigato Gómez, G. — 50, 56
Gil López-Oliva, A. — 51
Goffaux, O. — 13
Gómez López, L. I. — 14
Gómez Rábago, M. L. — 52
González Correa, J. A. — 51, 68, 69
González Espallargas, E. — 34
González Martín, J. I. — 65
González Rubio, F. — 74
González, S. — 72
González Ruiz, M. — 13
Grasa Arnal, A. M. — 49
Grasa M. P. — 57, 58
Grimal Aliacar, F. — 74
Hermoso Castro, M. M. — 59
Herraiz, A. G. — 53
Hevia, J. R. — 67
Hidalgo, A. — 56, 67
Hidalgo, F. — 65
Higueras Aranda, M^a I. — 78
Huarte, R. — 38, 54, 78
Ibáñez Ruiz, C. — 75
Ibáñez Ruiz, M. A. — 75
Ibarra, O. — 76
Iglesias, A. — 16, 76
Illaro, A. — 76
Jiménez Martín, C. M. — 66
Jiménez Meléndez, M. J. — 34
Jiménez Plata, M. C. — 66
Jimenez, C. M. — 61
Justes Carilla, M. L. — 49
Kaufmman Alis, C. — 59
Labadia Benede, P. — 49
Labarta, C. — 70
Lallana, M. J. — 70
Lara, E. — 13
Lera Omiste, I. — 49
Lobo Escolar, A. — 34
López, A. — 76
Lucena González, M. I. — 51, 68, 69
Macho, A. I. — 13
Maciá, E. — 60
Madurga, M. — 45, 54
Maíquez Asuero, P. — 61, 66, 72
Malpica, P. — 13
Manso, G. — 56
Marín Pozo, J. F. — 58
Márquez, P. — 41
Martí, M. — 16
Martín Auriolés, E. — 68, 69
Martín Barranco, M. J. — 58
Martín, I. — 13, 64
Martín, J. — 58
Martínez Bengoechea, M^a J. — 31
Martínez Panzano, L. — 59
Martínez, M. — 13
Martínez, M. J. — 76
Martín-Serrano, G. — 45, 64
Matarranz, A. — 35
Mateos Omiste, J. — 75
Medrano Sanz, S. — 57
Mendes, Z. — 72
Mengíbar García, A. — 66
Merino, M^a N. — 61, 72
Merino Kolly, N. — 66
Molina, X. — 62
Montané, E. — 76
Montañés Magallón, J. A. — 34
Montero, D. — 45, 64
Mora Mora, M. A. — 47
Morales, M. — 36
Muñoz Pradillas, M. V. — 69
Mur Ardanuy, N. — 75
Navarro, M. — 57
Obregón, E. J. — 13
Ortega Molina, P. — 52
Palacios Pinilla; M^a V. — 74
Paniagua Matínez, M. C. — 55
Pardos Solana, C. — 59
Paula Martins, A. — 72
Pedrós, C. — 21, 76, 77
Peiré, M. A. — 51
Pérez, I. — 13
Pinedo, J. G. — 13
Pinós Laborda, P. J. — 57
Pla Poblador, R. — 61
Poquet, J. — 36
Porta, A. — 64
Ramallal, M. — 64
Ramírez Arrazola, A. — 59
Ramos Benítez, F. — 50, 56
Ramos, S. I. — 53
Rebosa Domínguez, L. F. — 55
Regalado, E. — 13
Ribera Giménez, Y. — 59
Rivarés Calvete, M. — 58
Rodero, J. — 58
Rodríguez Torné, G. — 58, 59

I N D I C E D E A U T O R E S

- Rodríguez, J. M. — 76
Rodríguez, M. F. — 13
Rodríguez, S. — 13
Rodríguez-Sasiain, J. M. — 68
Romero Barragan, J. C. — 49
Rovira, M. — 36
Ruiz, M. — 61
Ruiz Pérez, M. — 66
Ruiz, M. T. — 13
Saladillo, C. S. — 50, 56
Salgueiro, M. E. — 56, 67
Samaniego, R. — 79
Sánchez de la Cuesta y Alarcón, F. — 51, 68, 69
Sánchez González, A. D. — 55
Sánchez Oriz, E. — 79
Sánchez, A. — 17
Sánchez, L. — 67
Santiago, L. M. — 73, 74
Santiago, N. — 48
Santos, A. — 76
Sanz Seral, P. — 49
Senar Calderón, A. — 49
Simal, G. — 58
Sinclair, H. — 12
Souto, M. — 62
Taravilla Cerdán, B. — 46, 63
Teillet, M. A. — 56
Teixeira, F. — 48, 73, 74
Terán, M. D. — 13
Thole, Z. — 57
Torelló Iserte, J. — 24, 61, 66, 72
Torres Trasobares, M^a L. — 74
Vagace, J. M. — 60
Vallano, A. — 76
Velasco, A. — 13
Vera, E. — 17
Viñuales Latorre, A. — 59
Vizcaíno, S. — 53
Zaballos Diego, P. — 57, 58
Zazo Romojaro, M. — 49

Organizado por:



CENTRO DE
FARMACOVIGILANCIA
DE ARAGON



**GOBIERNO
DE ARAGON**

Departamento de Sanidad,
Consumo y Bienestar Social



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española del
medicamento