

R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 1 N.º 3

Diciembre 1.993

Indice

- 1.- RESULTADOS DEL PRIMER AÑO.
- 2.- ALTERACIONES DEL ECG ASOCIADAS AL USO DE FARMACOS NO CARDIOVASCULARES.
- 3.- NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.

1.- RESULTADOS DEL PRIMER AÑO

El Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, ubicado en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, comenzó a funcionar durante el último trimestre de 1992.

El trabajo diario de evaluación de las notificaciones, codificación e introducción en la base de datos FEDRA, lo realizan los dos médicos especialistas en farmacología clínica y la secretaria del Centro, bajo la supervisión del Director del Centro. Además colaboran estrechamente, el equipo de farmacólogos de la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital La Paz y del Departamento de Farmacología.

Nuestro objetivo no sólo es recoger y evaluar los datos que permitan obtener información sobre seguridad de me-

dicamentos, sino también enviar información de retorno a los notificadores. En este sentido se han contestado todas las tarjetas amarillas recibidas, utilizando los medios bibliográficos de que dispone el Centro. Además, se han contestado las consultas recibidas sobre distintos aspectos de la terapéutica y se han editado y difundido tres Boletines entre los profesionales sanitarios de nuestra Comunidad.

En este número del Boletín se presenta el análisis de las notificaciones recibidas hasta el 15 de noviembre de 1993. Queremos en primer lugar, agradecer la colaboración a los 150 notificadores que han contribuido con el Programa, enviando las 305 tarjetas amarillas.

Se han evaluado 285 tarjetas amarillas con una o varias sospechas de reacciones adversas. Es importante considerar

Dirigir la correspondencia a:
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.
Fax: 315-00-75
Tlfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

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

Figura 1.- Distribución de tarjetas amarillas por áreas sanitarias en la Comunidad de Madrid.

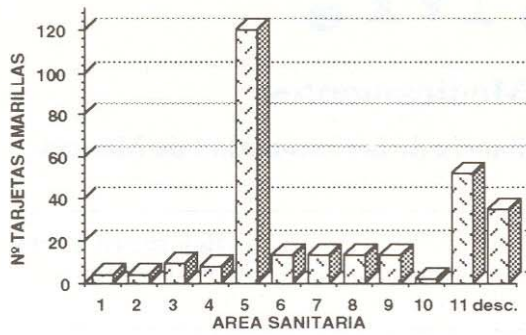


Figura 2.- Distribución de tarjetas amarillas por tipo de notificador.

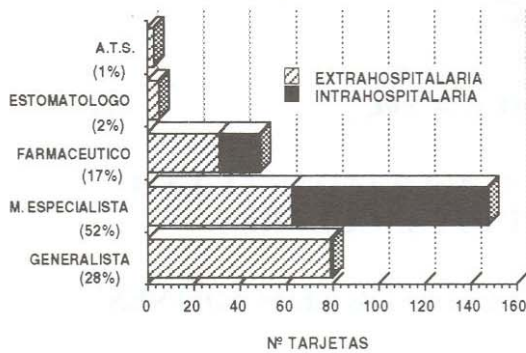


Figura 3.- Distribución de notificaciones por grupos de edad y sexo.

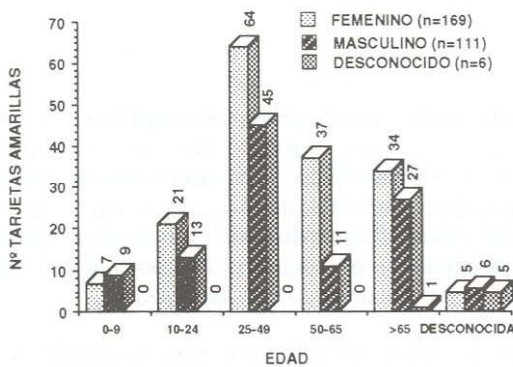
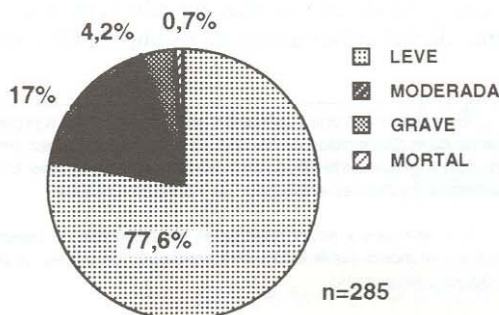


Figura 4.- Distribución de tarjetas amarillas por gravedad.



que para evaluar una notificación es necesario que cada tarjeta amarilla corresponda a un paciente y que los datos sobre fechas de tratamiento y de evolución de la reacción adversa se recojan con la mayor precisión posible. La ausencia de los datos anteriores, junto con la duplicidad del paciente y de la reacción adversa han motivado la anulación de 19 tarjetas amarillas.

En las tarjetas evaluadas se han comunicado 577 sospechas de reacciones adversas, que corresponden a 153 medicamentos distintos.

De acuerdo con estos datos la tasa de notificación en nuestra Comunidad es de 6 por 100.000 habitantes, semejante a la de otros países. Sin embargo, la tasa de notificación durante este primer año ha sido muy variable de un área sanitaria a otra (Figura 1). Así, en el Area 5 la tasa de notificación es de 20, muy superior a la de otras áreas, quizás por la mayor difusión del Programa a través de sesiones de presentación en Centros de Salud y del contacto directo del equipo investigador con los profesionales del Hospital La Paz. El área 11 también ha presentado una alta tasa de notificación (7), gracias a la colaboración del equipo de farmacéuticos de área. Estos resultados hacen esperar que en un futuro esta tasa se incremente a medida que los profesionales sanitarios conozcan el Programa.

Los especialistas representan el mayor porcentaje de notificadores y refleja la alta participación del Hospital La Paz. Un 17% del global provienen de farmacéuticos de las áreas sanitarias, oficinas de farmacia y de los Servicios de Farmacia Hospitalaria (Figura 2).

En la Figura 3 aparece la distribución de las notificaciones por grupo de edad y sexo. En todos los grupos de edad excepto en el de 0-9 años, se comunican más notificaciones en mujeres que en hombres.

En la Figura 4 aparece la distribución de las notificaciones por gravedad. Las reacciones leves representan el mayor porcentaje de las notificaciones comunicadas y provienen sobre todo de la asistencia extrahospitalaria. Las reacciones

Tabla 1.- Distribución por órganos.

ORGANO	NUMERO	%
Piel	134	23,2
Gastrointestinal- Hepatobiliar	112	19,4
Sistema Nervioso Central	76	13,1
General	73	12,6
Psiquiátrico	38	6,6
Musculoesquelético	26	4,5
Cardiovascular	22	3,8
Sistema Nervioso Autónomo	18	3,1
Respiratorio	16	2,8
Metabólico	15	2,6
Sangre-Coagulación	15	2,6
Urinario	11	1,9
Reproductor	6	1
Alt. inmunitarias	4	0,7
Sentidos especiales	3	0,5
Alt. Lugar aplicación	1	0,2

Tabla 2.- Síntomas comunicados con más frecuencia

REACCION	FRECUENCIA	%
Erupción Eritematosa	32	5.6
Mareo	21	3.6
Prurito	21	3.6
Náuseas	20	3.5
Vómitos	20	3.5
Fiebre	19	3.3
Urticaria	19	3.3
Cefalea	16	2.8
Artralgia	14	2.4
Erupción Cutánea	12	2.1

moderadas y graves se notifican en un porcentaje semejante desde el medio hospitalario y extrahospitalario.

En cuanto a la distribución por órganos de las 577 sospechas de reacciones adversas (Tabla 1), la localización en piel aparece en primer lugar. A este nivel los síntomas más descritos son erupción cutánea, prurito, urticaria y angioedema (Tabla 2). En 7 notificaciones se han comunicado distintas formas de eritema multiforme.

El segundo órgano para el que se han comunicado síntomas con más frecuencia es digestivo, siendo las náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea los síntomas más comunicados. Destacar en esta localización la comunicación de 5 hemorragias gastrointestinales.

En cuanto a los fármacos implicados con las reacciones adversas, clasificados por grupos terapéuticos, los antiinfecciosos aparecen en primer lugar (Tabla 3).

Tabla 3.- Grupos terapéuticos asociados con las reacciones adversas.

GR. TERAPEUTICO	FRECUENCIA	%
Antiinfecciosos	159	31,9
Nervioso	81	16,2
Locomotor	64	12,9
Cardiovascular	60	12,1
Digestivo / Metabolismo	50	10
Respiratorio	26	5,2
Sangre	21	4,2
Dermatológico	12	2,4
Antiparasitarios	8	1,6
Genitourinario	7	1
Varios	4	0,8
Terapia Hormonal	4	0,8
Antineoplásicos	2	0,4
Organos de los sentidos	1	0,2
TOTAL	499	
NO CLASIFICADOS	79	

NOTIFICACIONES GRAVES Y MORTALES.

En la Tabla 4 aparecen los datos correspondientes a las 12 tarjetas amarillas con reacciones evaluadas como graves. Los grupos terapéuticos implicados son los antiinfecciosos, los antiinflamatorios no esteroideos y los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central.

Se han recibido dos notificaciones con desenlace mortal. La primera en un niño de 7 años durante la inducción de la

Tabla 4.- Notificaciones de reacciones adversas graves.

SEXO	EDAD	FARMACO(S)	REACCION (ES)
M	53	Tetraciclina	Erupción eritematosa + Edema de laringe + Insuf. renal aguda.
M	27	Sulfadoxina+Pirimetamina	S. Stevens Johnson
F	31	Sulfadoxina + Pirimetamina	S. Stevens Johnson
M	70	Cefixima	Angioema
F	3M	Vacuna DTP (lote g-21)	Hipotonía + Hiporreflexia
F	52	Verapamilo	Eritema exudativo
F	79	Ketorolaco	Hemorragia g.i.
F	37	Metamizol	Bradicardia + Hipotensión + Síncope + R. anafilactoide
F	35	Metamizol	Broncoespasmo + Síncope + R. anafilactoide
M	4	Valproato	Anemia hipoplásica
M	75	Trazodona + Fluoxetina	Confusión + coma
F	68	Fenitoina + Acenocumarol + Paroxetina	Ataxia + nistagmo + Alt. coagulación

anestesia con atropina, midazolam, cimetidina, succinilcolina y halotano, que presentó arritmia, shock cardiogénico y coma.

La succinilcolina puede producir bradicardia y otros trastornos del ritmo con relativa frecuencia. El halotano puede prolongar su presencia. Para prevenir las disritmias por succinilcolina se utiliza la atropina como premedicación anestésica, pero por otra parte la atropina, por sí misma o usada simultáneamente con halotano también puede producir arritmias.

Se valoró como «posible» la relación de causalidad

aplicando el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.

La segunda notificación mortal fue en una mujer de 91 años con antecedentes de hernia de hiato sangrante y tratada crónicamente con digoxina y espirolactona por insuficiencia cardíaca. Estuvo 10 días tratada con ketorolaco oral, que suspendió cuando aparecieron hemorragias digestivas altas de repetición.

Esta reacción fue evaluada como «condicional» mediante el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.

2.- ALTERACIONES DEL ECG ASOCIADAS AL USO DE FARMACOS NO CARDIOVASCULARES

Numerosos fármacos alteran el gradiente iónico de las membranas celulares, modificando la actividad eléctrica de los tejidos excitables. El electrocardiograma (ECG) registra los cambios en la actividad eléctrica de las células miocárdicas, permitiendo de esta forma detectar efectos tóxicos y prevenir complicaciones cardíacas asociadas al uso de medicamentos.

Los fármacos con potencial arritmógeno más conocido en la práctica clínica son los antiarrítmicos, digitálicos e hipotensores, debido probablemente a su utilización en pacientes con disfunción ventricular izquierda, arritmias cardíacas o alteración estructural cardíaca.

Sin embargo, los fármacos no cardiovasculares también pueden modificar el trazado electrocardiográfico y producir alteraciones con repercusión clínica que en ocasiones pueden llegar a amenazar la vida de los pacientes.

A continuación se analizan las alteraciones electrocardiográficas producidas por dicho grupo de fármacos (Tablas 1 y 2).

ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos tricíclicos (ADTs) bloquean la recaptación de noradrenalina y poseen un efecto anticolinérgico bastante pronunciado, motivo por el cual alteran el ECG incluso cuando son utilizados a dosis terapéuticas.

En este sentido, un 20% de los pacientes que reciben ADTs, presentan aumento de la frecuencia cardíaca, prolongación del intervalo PR, alteraciones de la conducción interventricular, aumento del intervalo QTc y alteraciones de la actividad ectópica del corazón. También se han descrito «torsades de pointes» en pacientes tratados con amitriptilina y doxepina.

La frecuencia y severidad de estos efectos depende del fármaco implicado, la dosis administrada, la edad del pa-

ciente y la existencia de patología cardíaca previa.

Cuando las concentraciones plasmáticas de ADTs se encuentran por encima del límite superior del rango terapéutico, pueden producir hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias. Sin embargo, el riesgo de arritmia ventricular no se correlaciona directamente con las concentraciones plasmáticas, por lo que se recomienda realizar registros electrocardiográficos en los pacientes con sospecha de intoxicación por ADTs. Los signos típicos de intoxicación por ADTs son taquicardia sinusal, desviación a la derecha de los últimos 40 milisegundos del vector QRS y prolongación del intervalo QTc y QRS.

La aparición de arritmias puede limitar seriamente el uso de antidepresivos, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos. Son preferibles en estos casos los bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina con los que, en principio, los efectos secundarios de índole cardiovascular son mucho menos graves.

La maprotilina, antidepresivo de segunda generación, posee propiedades arritmógenas similares a los ADTs. Por el contrario, el potencial arritmógeno de la trazodona, mianserina y fluoxetina es bajo.

FENOTIAZINAS

Las fenotiazinas producen alteraciones electrocardiográficas inespecíficas en un 50% de los pacientes: aplanamiento, inversión o ensanchamiento de la onda P, onda T bicúspide, onda U, depresión del segmento ST y prolongación del intervalo PQ y QT. A altas dosis pueden ocasionar bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y «torsades de pointes».

Debido a la similitud electrofisiológica entre las fenotiazinas y los antiarrítmicos del grupo Ia (quinidina, procainamida y disopiramida), se aconseja no utilizarlos conjuntamente.