

## VI Jornadas de Farmacovigilancia

En los últimos años se ha producido un notable esfuerzo de armonización internacional en el estudio del efecto de los medicamentos previo a su comercialización, encaminado a alcanzar unos estándares mínimos comunes. Fruto de estos esfuerzos es la existencia de una legislación sobre medicamentos muy homogénea en lo que se refiere a los requisitos necesarios para garantizar la calidad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos que se autorizan para uso en seres humanos. En Europa esto se ve reforzado por la existencia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que actualmente realiza la evaluación científica del 60% de los medicamentos que se comercializan en toda la Unión Europea.

El ensayo clínico controlado randomizado, en muchas ocasiones doble ciego y frente a

placebo, se ha convertido en el paradigma de la investigación clínica de los medicamentos y se han ampliado las exigencias de estudios preclínicos, en especial los de seguridad.

Incluso con estos notables avances, este sistema de desarrollo de los medicamentos tiene aún importantes limitaciones en el estudio de su seguridad.

Por razones éticas, pero también metodológicas, la seguridad de los medicamentos en los niños y en los ancianos es poco o nada conocida cuando se autoriza un medicamento. Paradójicamente y por motivos muy diferentes, estas dos poblaciones son especialmente vulnerables a los problemas de seguridad de los medicamentos, lo que obliga a una estrecha vigilancia de ambos

grupos para detectar y prevenir los posibles daños producidos por los medicamentos.

El Comité Científico de las VI Jornadas de Farmacovigilancia, celebradas en Madrid el 30 y 31 de marzo, invitó a varios expertos a profundizar en las medidas que se deberían adoptar para minimizar el riesgo de los medicamentos que se utilizan durante el embarazo, los que se utilizan en niños y en ancianos. En este número del Boletín vamos a realizar un pequeño resumen de lo expuesto por ponentes y asistentes a las Jornadas sobre estos temas, aunque los textos completos y algunas de las presentaciones están ya disponibles en [www.madrid.org](http://www.madrid.org), Consejería de Sanidad, Dirección General de Farmacia y PS, Farmacovigilancia, en VI Jornadas de Farmacovigilancia.

### La prevención del riesgo de los medicamentos en ancianos

**2.1.**

Las VI Jornadas abordaron este problema, que afecta a un importante número de pacientes, ya que el 17% de la población española tiene más de 65 años, de ellos, el 80% declara tener alguna enfermedad, el 80% consumen medicamentos a diario y más de un tercio más de tres medicamentos. Los mayores de 65 años representan el 25% de la demanda asistencial del país y un tercio de las altas hospitalarias.

#### EN EL HOSPITAL

La Dra. Anna Vilà, del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Barcelona, expuso los motivos por los que decidieron emprender la tarea de estudiar las reacciones adversas a medicamentos en pacientes geriátricos, que no son otros que: el envejecimiento progresivo de la población, el consecuente incremento de la prevalencia de las enfermedades crónicas y con ello el incremento de la politerapia farmacológica, a lo que se unía el poco conocimiento que había en nuestro país de la repercusión de estos hechos en la seguridad de los pacientes ancianos.

Decidieron realizar un estudio multicéntrico de seguimiento prospectivo, desde el ingreso hasta un máximo de 30 días, que incluía 865 pacientes mayores de 65 años, ingresados en hospitales de agudos, en unidades de convalecencia y en centros sociosanitarios de larga estancia de Cataluña. Este estudio estimó que el 9% de los pacientes mayores de 65 años atendidos en hospitales presentan una reacción adversa a medicamentos y que el riesgo se relaciona con el número de medicamentos utilizados, con la presencia de síndrome confusional agudo y con el tipo de centro, siendo más frecuente en los hospitales de agudos. El 19% de las reacciones fueron graves y un 3% mortales. En su estudio observaron que en la mitad de las reacciones adversas se podría haber adoptado algún tipo de medida que la hubiera podido evitar o al menos disminuir su repercusión.

Una vez constatada la relevancia del problema, la ponente planteó una serie de recomendaciones, encaminadas a prevenir el riesgo de los medicamentos en los ancianos que son atendidos en este ámbito:

- 1.-Considerar la posibilidad de no tratamiento
  - ¿Existe tratamiento?
  - ¿Es eficaz?
- 2.-Establecer objetivos para el tratamiento
  - Alivio sintomático/curación
- 3.-Evaluar el perfil farmacoterapéutico del paciente en su conjunto
  - Otras patologías: Y la posibilidad de que sean contraindicaciones
  - Otros fármacos: Como causa de la enfermedad actual y de sus potenciales interacciones
  - ¿Es posible simplificar el tratamiento?
- 4.-Prescripción
  - Seleccionar el fármaco más adecuado
  - Seleccionar la presentación más adecuada
  - Establecer una dosis inicial segura y planificar el aumento de dosis hasta la mínima efectiva
  - Evaluar la necesidad de una monitorización de su seguridad/ eficacia y establecer un plan de seguimiento.
- 5.-Identificar las necesidades de información del paciente
  - ¿Puede manejar él solo la medicación? (riesgos).

- Necesidad de información escrita.
- Informarle y asegurarse de que ha comprendido la información que se le ha dado.

6.-Reevaluar los resultados y replantearse la necesidad de continuar el tratamiento.

En su exposición la Dra Vilà hizo especial énfasis en las reacciones adversas que derivan de **errores de medicación ocurridos en las transiciones** entre los distintos puntos de asistencia sanitaria, los ingresos, las altas, los traslados y las interconsultas y hace un llamamiento a una mayor continuidad en la asistencia sanitaria, encaminada a disminuir las reacciones adversas a los medicamentos.

Expresó también la necesidad de que, independientemente del motivo de ingreso, un geriatra o un internista evalúe de forma global a los pacientes ancianos hospitalizados y controle el conjunto del tratamiento farmacológico. Ello debería conducir a disminuir las interconsultas, evitaría el riesgo de duplicidad de medicamentos y debería disminuir el riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Para la ponente deberían establecerse programas preventivos específicos destinados a las personas mayores frágiles y polimedicadas, de igual forma que ya se está haciendo en otros síndromes geriátricos.

### EN LA ATENCIÓN PRIMARIA

El Comité Científico de las VI Jornadas invitó al Dr. Baena, del Grupo de Atención al Mayor de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, a que realizara una reflexión del problema desde la perspectiva de los cuidados a mayores en este ámbito sanitario.

En su ponencia el Dr. Baena volvió a insistir en la paradoja de que, siendo los pacientes mayores los que más frecuentemente utili-

zarán los medicamentos, sea la población más joven la más estudiada durante los ensayos clínicos controlados randomizados. Esta carencia de representatividad de la población anciana en la investigación clínica de los medicamentos no ha mejorado a lo largo de los años y sigue manteniéndose en porcentajes inferiores al 5%.

Después de analizar la magnitud del problema, incluida una revisión de las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña en personas mayores de 65 años desde 1983 a 2005, el ponente presentó una revisión de los datos de efectividad de algunas de las medidas preventivas.

1.-Interacciones farmacológicas: La medida más eficaz es la utilización de aplicaciones informáticas.

-Disminuyen el número de interacciones farmacológicas, aunque no son eficaces en ancianos con polifarmacia.

-Son útiles para evitar la introducción de nuevos fármacos que pueden producir RAM, pero NO SON UTILES para disminuir las RAM con la renovación de tratamientos crónicos.

2.- Evitar medicación inapropiada o inadecuada: medicamentos que se tendrían que evitar en los ancianos porque tienen un elevado riesgo de producir RAM, interacciones o porque no son eficaces. Se ha demostrado que su uso es un factor de riesgo independiente de hospitalización y de mortalidad en ancianos institucionalizados.

-La información de los médicos con documentación científica no disminuyó su prescripción, aunque una intervención más compleja sí que fue efectiva.

-Sistemas informáticos de detección, seguidos de la sugerencia de alternativas terapéuticas.

-Formación de los médicos y enfermeros/as en el caso de ancianos institucionalizados.

Por último el ponente recordó que en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de 2005, entre las actividades preventivas en los mayores, se encuentran las que afectan a la Medicación en el Anciano. Se incluyen las Recomendaciones para mejorar la prescripción farmacológica en los ancianos, en aspectos como la polifarmacia, la medicación inadecuada, las interacciones, la adherencia al tratamiento y las reacciones adversas.

De las 86 comunicaciones presentadas en las Jornadas 4 tuvieron como objeto el estudio de la seguridad de los medicamentos en población anciana. Quizá un número inferior al que aspiraba el Comité Científico, aunque queda la esperanza de que los grupos que asistieron a las Jornadas se hayan sentido motivados a profundizar en el reto que supone el incremento del riesgo de los tratamientos farmacológicos en esta población especialmente vulnerable.

De los 4 trabajos presentados, 2 se habían realizado en la Comunidad de Madrid. Ya se hizo mención en el número anterior del Boletín RAM que en el estudio realizado en el hospital Ramón y Cajal, de todas las reacciones adversas a medicamentos que figuraban en los diagnósticos al alta realizados en el Servicio de Medicina Interna, el 69% se habían producido en pacientes mayores de 65 años.

El segundo trabajo se realizó en Atención Primaria. Desde el área 6 se presentó un estudio transversal para evaluar el riesgo cardiovascular de pacientes mayores de 65 años asistidos en residencias durante el año 2004, tratados con neurolépticos típicos, neurolépticos atípicos o sin tratamiento con antipsicóticos.

## La prevención del riesgo de los medicamento en niños

2.2.

Las enfermedades infantiles son cualitativa y cuantitativamente diferentes a las enfermedades de los adultos, por lo que la eficacia encontrada en los ensayos clínicos realizados en adultos puede ser diferente a la que se observe en niños. Los niños

pueden además presentar diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas respecto a los adultos, así que si se estima la dosis a partir de datos obtenidos en adultos se puede producir infra o supradosisificación en determinados grupos de

niños. Las diferencias metabólicas que presentan los niños en sus distintas etapas del desarrollo explican la existencia de interacciones diferentes a las que se observan en adultos y en niños de edades diferentes. Pero lo que es más importante, los niños

son individuos en crecimiento y desarrollo y pueden presentar reacciones adversas a medicamentos específicas que nunca se observarían en adultos.

Además, la utilización de medicamentos que no están especialmente formulados para su uso en niños puede conducir a una menor calidad y a una mayor probabilidad de error en la dosis.

Sin embargo, es muy frecuente que se utilicen medicamentos en niños, que no han sido estudiados en ellos y por lo tanto no está autorizado su uso en niños, o que se utilicen medicamentos en una indicación diferente a la estudiada y autorizada para este grupo de edad.

En hospitales europeos se estima que el 67% de los pacientes ingresados en unidades pediátricas reciben medicamentos no autorizados o los utilizan fuera de indicación<sup>1</sup>. Y en un estudio realizado en Francia, en pacientes ambulatorios menores de 16 años, el 56% recibían medicamentos no autorizados o fuera de indicación<sup>2</sup>.

El riesgo de presentar una RAM es mayor en niños que reciben medicación fuera de indicación que en los que reciben medicación dentro de indicación<sup>3</sup>.

Ante esta perspectiva, la Comisión Europea está desarrollando una legislación específica de medicamentos para uso en pediatría y desde el año 2001 funciona el Grupo de Expertos en Pediatría, como grupo dentro del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que realiza la evaluación científica de los medicamentos que aprueba la Agencia Europea de Medicamentos. Además se ha considerado la necesidad de unas recomendaciones

específicas de Farmacovigilancia en Pediatría dentro de la Unión Europea<sup>4</sup>.

Para reflexionar sobre estos hechos y plantear propuestas encaminadas a prevenir el riesgo de los medicamentos en niños, el Comité Científico invitó al Dr. Vicente Palop, del Hospital de la Ribera de Alzira, que realizó las siguientes propuestas:

- 1.- Es necesario desarrollar modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos como método para predecir mejor la dosis segura con la que realizar el desarrollo clínico de los medicamentos en pediatría.
- 2.- En la línea de las nuevas directrices de la Unión Europea, potenciar la realización en niños de ensayos clínicos con los fármacos nuevos y el Registro Europeo de ensayos clínicos sobre tratamientos farmacológicos en niños ([www.dec-net.org](http://www.dec-net.org)).
- 3.- Llevar a cabo la reevaluación continua de los medicamentos ya comercializados y en especial de la relación beneficio/riesgo del uso en pediatría.
- 4.- Evitar utilizar medicaciones inapropiadas.
- 5.- Formación de pediatras y médicos de familia en farmacología clínica y en los principios de la farmacovigilancia aplicados a los niños.
- 6.- Mejorar la información a los padres sobre la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que se prescriben a sus hijos.
- 7.- Potenciar la realización de estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia en pediatría.
- 8.- Desarrollar mecanismos de control y transparencia para que prime la eficacia y

seguridad de los medicamentos pediátricos sobre los legítimos intereses económicos de la industria farmacéutica.

A las Jornadas se presentaron 3 trabajos realizados en población infantil, 1 realizado en la Gerencia de Atención Primaria del Área 9 de la Comunidad de Madrid que fue elegido por el Comité Científico para su presentación como Comunicación Oral.

Se trata de un estudio de utilización cuantitativo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en menores de 18 años, realizado después de la alerta sobre el incremento de riesgo de comportamientos suicidas y agresividad en niños y adolescentes con depresión tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y venlafaxina. Entre enero de 2004 y enero de 2006 se observa una progresiva disminución del número de pacientes a los que se les prescribe alguno de los fármacos estudiados. Los antidepresivos más prescritos antes de la alerta, sertralina, fluoxetina y paroxetina, siguen siendo los medicamentos más prescritos después de la alerta, aunque la prescripción de paroxetina ha disminuido cerca de un 55%. El estudio no permite saber en qué indicaciones se utilizan por lo que los autores plantean la necesidad de un estudio de utilización cualitativo.

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Conroy S et al. BMJ 2000; 320:79-82
- 2.- Chalumeau M et al. Arch Dis Child 2000; 83:502-505
- 3.- Horen B et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 54:665-670
- 4.- Medicines for Children - The European Paediatric Initiative.  
En <http://www.emea.eu.int/htms/human/peg/peg-faq.htm>

## La prevención de la teratogenia por fármacos

2.3.

El conocido como "desastre de la talidomida", que afectó a unos 10.000 fetos, fue recordado en numerosas ocasiones a lo largo de las Jornadas. Lo mencionó la Dra. June Raine, durante la conferencia inaugural, para explicar el nacimiento en los años 60 de los Programas de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM y

también fue invocado por el Dr. Palop; pero era inevitable que fuera la primera imagen de la exposición de la Dra. Maria Luisa Martínez Frías. La directora del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III, nos recordó que fue esta grave reacción adversa a la talidomida la que dio origen al

nacimiento del estudio sistemático, aplicando el método científico, de los riesgos sobre el embrión/feto producidos por los agentes ambientales. También estimuló la organización de los primeros Registros.

El Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) comenzó a funcionar en 1975 y en él cola-

boran pediatras y obstetras de 80 hospitales de todas las Comunidades Autónomas. Lo coordina un grupo de médicos, biólogos, informáticos, estadísticos y personal auxiliar, localizados inicialmente en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, que actualmente están en el CIAC.

El estudio, de base hospitalaria, recoge de forma permanente todos los niños nacidos con malformaciones congénitas en los hospitales que participan (CASOS). Se recogen 312 variables, muestra sanguínea, para cariotipo y técnicas de hibridación in situ con fluorescencia. Con el análisis clínico-genético y citogenético se llega al diagnóstico del Síndrome.

Cuando se utiliza como denominador el total de nacimientos de los hospitales que participan se obtiene la frecuencia de las distintas malformaciones.

Además, por cada niño que nace malformado, se elige el siguiente nacimiento del mismo sexo sin malformación del mismo hospital, para realizar el mismo tipo de determinaciones. El conjunto de niños nacidos sin malformaciones configuran los CONTROLES. Por lo tanto el ECEMC tiene diseño de casos y controles y permite analizar la asociación de distintos factores ambientales (farmacológicos o no) a las distintas malformaciones congénitas.

La estructura del ECEMC también permite analizar la evolución temporal del consumo de fármacos en mujeres españolas durante el embarazo. La evolución del consumo debe ser similar en las madres de casos que en las de los controles, si no es así

significa que hay una señal de una posible asociación entre el uso del medicamento y la aparición de la malformación. El incremento del riesgo se cuantifica utilizando el abordaje caso-control. Como ilustró la ponente, la información generada por el ECEMC ha contribuido de forma notable a plantear y confirmar hipótesis de causalidad de teratogenia por fármacos y en ocasiones a descartar señales de alertas, desactivando alarmas ya generadas.

En la actualidad el ECEMC recoge información de más de 35.000 parejas de casos y controles, con más de 1.200 pares de casos y controles al año procedentes de toda España.

La directora del CIAC explicó que desde 1991 funciona el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE). Este servicio además recoge información sobre las mujeres por las que se consulta, con un protocolo de seguimiento una vez que el parto se produce. Esta cohorte prospectiva permite recoger de forma menos sesgada los tratamientos a los que están expuestas las mujeres embarazadas. La existencia de las dos bases de datos permite comprobar la consistencia de los resultados.

Como concluyó la ponente

- Cuando se comercializa un fármaco **NUNCA** se conoce realmente su potencial teratogenicidad en humanos
- Esta situación hace indispensable que se disponga de sistemas permanentes de farmacovigilancia que detecten o descarten lo antes posible esta posibilidad.

- No existe excusa alguna para que no se financien estos sistemas permanentes.

La Sección de Teratología Clínica del CIAC presentó como comunicación a las Jornadas los datos preliminares del estudio del riesgo de los defectos cardíacos en el recién nacido asociado a la utilización de paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, utilizando la base de datos del ECEMC, en el periodo comprendido entre 1992 y 2004.

Resultó especialmente interesante el debate suscitado sobre la interconexión entre éste y otros programas permanentes de farmacovigilancia y el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Parece que sería natural que una señal generada en el ECEMC fuera también estudiada en FEDRA y con mucha mayor razón, una señal identificada en FEDRA, procedente de la notificación espontánea de sospechas de malformaciones congénitas por fármacos, fuera cuantificada con el ECEMC.

Los asistentes demandaron que desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se impulsara la creación de procedimientos normalizados para que las señales y alertas detectadas por los distintos Registros existentes en nuestro país se comunicaran lo antes posible para su evaluación y que se establecieran los cauces adecuados para que estos Registros se coordinaran de forma más fluida con el funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia.

# 3

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Uso de lamotrigina durante el embarazo: riesgo de fisuras orales (30 de junio de 2006)

3.1.

Las indicaciones autorizadas de lamotrigina son el tratamiento de la epilepsia y la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Datos publicados recientemente, procedentes de un registro norteamericano de mujeres embarazadas que utilizan medica-

mentos antiepilépticos (NAAED), sugieren que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre de gestación podría incrementar el riesgo de fisuras orales (fisura palatina y fisura labial no asociada a fisura palatina), con una prevalencia estimada de fisuras palatinas de 8,9 por 1000 en mujeres

tratadas con lamotrigina en monoterapia durante el primer trimestre de embarazo. Esta prevalencia se comparó con los datos procedentes del registro BWH (*Brigham and Women's Hospital-Boston*) como grupo representativo de la población general, en el que se ha estimado una