

Índice

1. Farmacovigilancia en el CMBD
2. Hiponatremia asociada a fármacos
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 3.1. Extracto de la raíz de "cimicifuga racemosa" y lesiones hepáticas (20/7/2006)
 - 3.2. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales (26/10/2006)



Más información en
www.farmacovigilancia2007.com

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Sub. Gral. de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios.
Dirección General de Farmacia y P.S.

P.º Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18

Correo Electrónico cfv.cm@salud.madrid.org -
http://www.madrid.org/cs/Satellite?id=Consejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&c=CM_InfPractica_FA&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&sm=1109266100977&idOrganismo=1109266228097&pid=1109265444699&language=es&cid=1114194732570

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea 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.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

Farmacovigilancia en el CMBD

Carmen Ibáñez Ruiz. Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Agustín Albarracín Serra. Dirección General de Informática, Comunicaciones e Innovación Tecnológica

Los casos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) ocurridos o diagnosticados en los hospitales de la Comunidad de Madrid están actualmente recogidos en dos sistemas de información.

En FEDRA, la **base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas**, en el año 2005 se introdujeron 341 casos notificados desde el medio hospitalario en Madrid, el 32% de todos los casos incorporados ese año desde esta Comunidad Autónoma. La mayoría son RAM **notificadas espontáneamente**, por los profesionales sanitarios directamente al Centro de Farmacovigilancia (43%), o a través de los laboratorios farmacéuticos (27%), o casos recuperados de la literatura biomédica, ya que no habían sido previamente notificados (13%). A las RAM detectadas espontáneamente, se unen otro 17% de casos que fueron **detectados a partir de estudios realizados después de la comercialización del medicamento** y que fueron notificados al Centro fundamentalmente por el promotor del estudio, que es quién tiene dicha responsabilidad. Esta base tiene como finalidad facilitar la identificación de los problemas de seguridad de un medicamento, en cuanto a la detección de una RAM previamente no conocida, o la detección de un aumento de la frecuencia o de la gravedad de una RAM que ya está descrita (aparece en la ficha técnica y en el prospecto del medicamento). Pese a que el mayor obstáculo para alcanzar sus objetivos deriva de la infranotificación, a partir de la información contenida **en FEDRA se generan numerosas señales de alerta**, aunque sólo algunas alcanzan notoriedad¹.

FEDRA debe ser un sistema muy sensible, pero no necesariamente específico. Para

ello se fundamenta en el juicio clínico de sospecha que se realiza cuando una enfermedad aparece después de instaurar un tratamiento farmacológico y se afianza cuando se han descartado las causas más plausibles que disponen de pruebas diagnósticas. Un fallo hepático fulminante es un diagnóstico realizado en presencia de un conjunto de signos, síntomas y pruebas de laboratorio, pero determinar la causa que lo ha producido se basa en una valoración probabilística, que condiciona las pruebas que se le realizarán al paciente. Cada vez que se descarta un agente causal se incrementa la probabilidad de que sea otro factor y así, el proceso de juicio clínico puede concluir que la lesión hepática aguda está muy probablemente producida por el fármaco que el paciente había comenzado a tomar antes de aparecer la clínica, o que está probablemente o posiblemente producida por el fármaco, incluso se puede concluir que es un fallo fulminante agudo de causa no filiada en paciente en tratamiento con dicho fármaco. Pero en ningún caso se dispondrá de una prueba diagnóstica específica que determine de forma definitiva que el fármaco ha sido la causa. Cualquiera de estos juicios clínicos es suficiente para notificar la sospecha de RAM, ya que **su gravedad obliga al médico que atiende al paciente a notificarla, aunque sea conocida**. La cuestión que se plantea es cuál de estos juicios aparecerá en el diagnóstico al alta del paciente y qué interpretará el documentalista al traducir estas expresiones en códigos concretos de la clasificación ICD9-MC para registrarla en el **Conjunto Mínimo Básico de Datos de hospitalización** (CMBD).

De la información que se le haya proporcionado al paciente y la que figure en el

informe de alta dependerá en gran medida que el paciente vuelva o no a ser expuesto al medicamento y por tanto **el riesgo de un nuevo episodio**, que podría llegar a ser mortal. La información que figure en CMBD podría tener repercusiones en la gestión de los recursos sanitarios y en **el análisis de la situación del problema en la población** madrileña.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAM HOSPITALARIAS

Los datos epidemiológicos de las RAM que se diagnostican en los hospitales se han obtenido de estudios, realizados en distintos departamentos, o en los servicios de urgencias, generalmente mediante revisión de las historias clínicas. Estos estudios han permitido conocer que el 4%² de los ingresos hospitalarios desde los servicios de urgencias generales se producen por RAM, que en mayores de 65 años en hospitales de agudos es del 15%³ y en pediatría del 2%⁴.

La informatización de los diagnósticos hospitalarios al alta permite evaluar de forma periódica la epidemiología de las RAM. Ello es posible gracias a que la ICD9-MC tiene una clasificación suplementaria de causas externas de lesiones e intoxicaciones (códigos E), que en el caso de las RAM, **códigos E930-E949 son de uso obligatorio**. Estos códigos nunca son el diagnóstico principal, pero acompañan a éste para indicar, por ejemplo, que la causa de un ingreso por hemorragia digestiva es un medicamento, o acompañan a un diagnóstico secundario para indicar, por ejemplo, que durante el ingreso el paciente presentó una hemorragia retroperitoneal por la administración de una heparina. Con la información proporcionada por el CMBD este proceso de juicio clínico, diagnóstico al alta y codificación del diagnóstico es ahora más fácil de evaluar.

El CMBD de la Comunidad de Madrid, en lo que a hospitales del Servicio Madrileño de Salud se refiere, recoge que en cerca del 3% de los ingresos hospitalarios se ha registrado una RAM, como causa del ingreso o producida durante el mismo, que implica a 12.810 ingresos hospitalarios en el año 2005. Estas cifras se mantienen estables desde el año 2000, aunque varían dependiendo del tipo de hospital, incluso entre hospitales de características similares (Tabla 1).

Tabla 1.

Número de episodios con RAM (diagnóstico principal 995.2 o diagnósticos secundarios E930-949). CMBD Servicio Madrileño de Salud, año 2005.

	Nº episodios % respecto al total de episodios	Rango de variación del %
Hospitales Generales	11.849 (2,98)	0,08 a 4,53
Hospitales de larga estancia	39 (1,22)	0 a 2,74
Hospitales Psiquiátricos	2 (0,10)	0 a 0,63
Hospital Infantil	177 (2,01)	----
Otros Hospitales*	743 (3,72)	0,97 a 6,61
TOTAL	12.810 (2,97)	0 a 6,61

*Hospitales Carlos III, V. de la Torre, Santa Cristina y Central Cruz Roja

En 2.594 ingresos realizados desde los servicios de urgencias se ha codificado una RAM como diagnóstico principal (995.2: Efecto adverso no especificado de fármaco) o como segundo diagnóstico (códigos E930-949), lo que supone el 0,95% de todos los ingresos realizados desde urgencias. En la tabla 2 se aprecia la variación dependiendo del tipo de hospital. Todas estas RAM **son graves** porque han sido causa de ingreso hospitalario, aunque este análisis no cuantifica todos los ingresos causados por RAM, ya que se han excluidos los códigos de RAM registrados a partir del segundo (diagnósticos 3 a 13), que también podrían referirse al diagnóstico principal.

Por tanto, CMBD permite estimar que en la Comunidad de Madrid en un año se registran al menos 43,5 RAM graves por cada 100.000 habitantes. Esta no es la cifra total de RAM graves, porque en este análisis no se ha tenido en cuenta las otras reacciones adversas graves, las que han causado el fallecimiento del paciente antes de ser atendido en el hospital (muerte súbita, arritmias graves, infarto agudo de miocardio...etc), las que han sido atendidas y resueltas en el Servicio de Urgencias (shock anafiláctico, convulsión, hiponatremia...), las graves que se han producido durante el ingreso, ni las que son diagnosticadas y tratadas ambulatoriamente aunque requieran la participación de un espe-

cialista (cáncer cutáneo, hipertiroidismo/ hipotiroidismo, depresión con ideas de suicidio,...) ni las malformaciones congénitas, abortos y defectos de nacimiento producidas por medicamentos.

VALIDEZ DEL CMBD

Se refiere a la fiabilidad de la información contenida, es decir, si todo infarto agudo de miocardio codificado cumple los criterios diagnósticos aceptados y si todos los infartos agudos de miocardio que cumplen criterios diagnósticos han sido codificados como tales. En el caso de las RAM la validación es más compleja, ya que podría ser que el diagnóstico sindrómico fuera fiable y no así el diagnóstico etiológico. Por ejemplo, que todas las agranulocitosis estuvieran adecuadamente codificadas, no hubiera ningún código asignado a un cuadro que no cumpliera criterios diagnósticos, pero que no se hubiera codificado la causa farmacológica en aquellos que probablemente hubieran sido producidos por medicamentos, o se hubiera codificado adecuadamente la causa farmacológica pero se hubiera asignado un código de fármaco incorrecto.

La validación puede hacerse revisando una muestra de historias seleccionadas de forma aleatoria y aplicando un método sistemático (algoritmo) para confirmar el diagnóstico, o puede hacerse evaluando la concordancia entre los sistemas informa-

Tabla 2.

Número de episodios con ingreso urgente por RAM (diagnóstico principal 995.2 o primer diagnóstico secundario E930-949). CMBD Servicio Madrileño de Salud, año 2005.

	Nº episodios % respecto al total de episodios	Rango de variación del %
Hospitales Generales	2.487 (0,95)	0 a 1,58
Hospitales de larga estancia	----	----
Hospitales Psiquiátricos	0	0
Hospital Infantil	33 (0,55)	----
Otros Hospitales*	72 (2,28)	0 a 18,48
TOTAL	2.594 (0,95)	0 a 18,48

*Hospitales Carlos III, V. de la Torre, Santa Cristina y Central Cruz Roja

tizados de diagnóstico al alta y los sistemas informatizados de farmacovigilancia. Este último abordaje debe siempre tener en cuenta que la infranotificación es selectiva, no afectando de igual manera a todas las RAM, ya que influye el tipo de enfermedad, su gravedad y el fármaco implicado^{5,6}. En un hospital francés en el primer semestre de 2001 codificaron 274 RAM en el sistema de información del programa de hospitalización, en ese periodo desde ese hospital se notificaron 151 casos, sólo 52 casos estaban en ambas bases⁷.

Los 8 síndromes evaluados en la tabla 3 fueron registrados como causa del ingreso y asociados a una RAM en 848 ingresos, representan el 33% de las 2.594 RAM que causaron ingreso hospitalario en 2005, que aparecen en la tabla 2. En España se estima que el 38% de las hemorragias digestivas altas (HDA) que causan ingreso hospitalario son atribuibles a fármacos antiinflamatorios no esteroideos⁸, a estas cifras habría que añadir las causadas por anticoagulantes orales, sin embargo, sólo el 9% de los ingresos hospitalarios por hemorragia digestiva en la Comunidad de Madrid se han codificado como producidos por medicamentos en 2005 (Tabla 3), lo que implica que se codifican menos del 24% de las hemorragias digestivas por fármacos que causan ingreso hospitalario. En ese periodo se ha notificado al Centro 1 HDA que haya causado ingreso hospitalario. Se han codificado como RAM 13 (28%) de los ingresos hospitalarios por NET/Síndrome de Stevens-Johnson/eritema multiforme y en ese periodo se han notificado 5 casos al Centro. No se ha registrado ninguna necrosis aséptica ósea asociada inmediatamente a un código de RAM, pero en ese periodo el Centro ha recibido 2 notificaciones de necrosis asépticas óseas que produjeron ingreso hospitalario.

EL CMBD EN LA SEGURIDAD DEL PACIENTE

El CMBD tiene como objetivo planificar más eficientemente la gestión de los recursos sanitarios. En materia de RAM significa conocer mejor su impacto sanitario⁹ y económico¹⁰ y permitir detectar problemas de seguridad que podrían ser prevenidos con las actuaciones adecuadas. Mejorar las expresiones de los juicios clínicos y diagnósticos que aparecen en el informe de alta del paciente ayudaría a los servicios de documentación a mejorar su registro y codificación. La amplia partici-

Tabla 3.

Número de episodios con ingreso urgente por grupos de categorías clínicas (diagnóstico principal) y número de los mismos con RAM (primer diagnóstico secundario E930-E949). CMBD Servicio Madrileño de Salud y Notificación Espontánea del Centro de Farmacovigilancia de Madrid, año 2005.

Enfermedad	Nº de episodios	Nº de episodios con RAM (%)	Nº de notificaciones espontáneas
Lesión hepática aguda ^a	186	49 (26,34)	13
Hemorragia digestiva alta ^b	2.858	257 (9)	1
TEN, SSJ y eritema multiforme ^c	48	13 (27,08)	5
Alteraciones extrapiramidales ^d	72	20 (27,78)	2
Necrosis aséptica ósea ^e	21	0 (0)	2
Agranulocitosis ^f	850	298 (35,06)	4
Anemia Aplásica ^g	290	113 (38,97)	1
Hiponatremia/SIADH ^h	328	98 (29,88)	1
TOTAL	4.653	848 (18,22)	30

Códigos ICD9-MC a:570, 573.3; b: 531.00,531.01, 531.20, 531.21, 532.00, 532.01, 532.20, 532.21, 533.00, 533.01, 533.20, 533.21, 535.01, 535.41, 535.51, 535.61; c: 695.1; d: 332.1, 333.1 a 333.3, 333.5, 333.7, 333.81 a 333.84, 333.89, 333.90; e: 733.40 a 733.49; f: 288.0; g: 284.8; h: 276.1, 253.6.

pación de los profesionales de los servicios de documentación en las Jornadas de Trabajo que anualmente organiza la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios en colaboración con la Agencia Laín Entralgo y la Dirección General de Informática, Comunicaciones e Innovación Tecnológica indica el incremento de la sensibilización de este colectivo ante el problema de salud que significan las RAM.

Algunos medicamentos tienen restringido su uso al medio hospitalario. La información de seguridad contenida en la historia clínica del hospital y en los diagnósticos al alta es prácticamente la única disponible para este tipo de medicamentos si el Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM no está funcionando adecuadamente en los hospitales. Esta es una actividad de farmacovigilancia activa que ya se está realizando puntualmente en los hospitales de Madrid¹¹. Todo hace pensar que la cada vez mayor disponibilidad de medios informáticos, vinculándolos cuando no están integrados, haga incrementar este tipo de actividad, tan necesaria. Pero es importante recordar que nunca debe sustituir sino complementar al Programa de la Tarjeta Amarilla, que basa su fortaleza en la integración de datos nacionales e internacionales, lo que le da como ya hemos dicho una mayor sensibilidad para identificar nuevos problemas de seguridad.

Las alteraciones hematológicas graves, la NET/SSJ, las hepatopatías agudas graves, las hemorragias digestivas, las malformaciones congénitas, son algunos ejemplos de **enfermedades producidas por fár-**

macos que se diagnostican y se siguen en el medio hospitalario, dentro de la atención especializada. Además son algunas de las RAM que más frecuentemente han causado en los últimos 50 años la retirada o la restricción de uso de medicamentos. Sólo 8 de estos síndromes justifican el 33% de los ingresos por RAM en los hospitales del Sistema Público de la Comunidad de Madrid y sin embargo apenas llegan al 10% de las notificaciones realizadas desde los hospitales al Centro de Farmacovigilancia de esta Comunidad.

Los diagnósticos al ingreso, si están informatizados, o al alta, a través del CMBD, permiten realizar farmacovigilancia activa de estas enfermedades y así mejorar el diagnóstico y la codificación de los casos posiblemente producidos por fármacos. Los profesionales sanitarios de los hospitales de Madrid llevan tiempo participando en registros de pacientes que pueden proporcionar información de seguridad de los medicamentos, en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)¹², en el de Guillain-Barre¹³ o en el de hepatopatías¹⁴, o han participado en proyectos realizados para analizar un problema concreto de seguridad, como el de hemorragia digestiva alta grave por AINEs⁸ o el de coagulación intravascular diseminada por inducción farmacológica del parto¹⁵. En este último, de diseño caso-control, se utilizó el CMBD para detectar los casos. El número de habitantes de Madrid permitiría mantener registros permanentes de base poblacional de algunas de estas enfermedades, con garantías de detectar nuevos problemas de seguridad, abordaje que en España sólo se lleva a cabo en áreas geográficas concretas.

Los sistemas de registro informático de la información clínica de los hospitales y en particular el CMBD abren un abanico de posibilidades de uso dentro del marco de la mejora de la Seguridad del Paciente en cuanto a la utilización de los medicamentos se refiere. El Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones

Adversas a Medicamentos (la Tarjeta Amarilla) sigue siendo el sistema más eficiente para identificar nuevos problemas de seguridad de los medicamentos, pero son necesarios programas activos que lo complementen y que permitan además la cuantificación y la evaluación de las señales detectadas y así conseguir el adecuado

funcionamiento que debe tener el Sistema de Farmacovigilancia de nuestro país para poder garantizar a la sociedad que los medicamentos disponibles, cuando se utilizan en las condiciones aprobadas, aportan más beneficio que el riesgo que conlleva su uso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cortes Generales. Diario de Sesiones del Congreso de los Diputados. Comisiones Año 2001. VII Legislatura Núm. 356. En <http://www.senado.es/legis7/publicaciones/html/textos/C00356.html>. Consulta realizada el 9 de noviembre de 2006
- 2.- Garijo B y col. Rev Clin Esp 1991; 188(1):7-12
- 3.- Vilà A y col. Med Clin 2003; 120(16):613-8
- 4.- Impicciatore P y col. Br J Clin Pharmacol 2001; 52:77-83
- 5.- Mittmann N y col. Drug Safety 2004; 27(7):477-87
- 6.- Barrow P y col. Br J Clin Pharmacol 2005; 61(2):233-37
- 7.- Lugardon S y col. Br J Clin Pharmacol 2006; 62(2):225-31
- 8.- Laporte JR y col. Drug Safety 2004; 27(6): 411-420
- 9.- Pérez-Blanco V y col. Rev Calidad Asistencial 2004; 19(7):433-6
- 10.- Aguirre C y col. Libro de resúmenes. V Jornadas de gestión y evaluación de costes sanitarios. Bilbao 2000:52
- 11.- Fernández-Llamazares y col. Pharmaceutical Care España 2006; 8(3); 112-119
- 12.- Rodríguez-Pinilla E y col. Med Clin 2006; 127(10): 361-367
- 13.- Cuadrado JL y col. Neurol Sci 2004; 25(2) : 57-65
- 14.- Andrade RJ y col. Gastroenterology 2005; 129 : 512-521
- 15.- De Abajo FJ y col. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(5):1637-43

Hiponatremia asociada a fármacos

2

La hiponatremia se suele definir como una concentración de sodio sérico inferior a 136 mEq/L y es la alteración electrolítica más frecuente. En un estudio realizado en un laboratorio se encontró hiponatremia en el 43% de los pacientes hospitalizados, en un 7% valores <116 mEq/ml, con una prevalencia al ingreso del 28% y durante el ingreso del 14% y una prevalencia de hiponatremia en atención primaria del 7%^{1,2}. En un servicio de urgencias midieron el sodio a los 3.784 pacientes que acudieron durante un mes y encontraron una prevalencia de hiponatremia (sodio <134 meq/L) del 4%, un tercio de ellos con niveles inferiores a 125 mEq/L; la mortalidad en pacientes con hiponatremia fue del 18%³. Los diagnósticos de alta codificados mediante ICD sólo reflejan el 2% de las hiponatremias, este porcentaje se incrementa al 30% en caso de hiponatremia grave (<115 mEq/L)⁴.

Los ancianos tienen mayor riesgo de presentar hiponatremia, el sexo femenino también se ha asociado con un mayor riesgo, pero puede estar reflejando un menor índice de masa corporal^{1,2}. La mitad de los pacientes ancianos institucionalizados presentan hiponatremia en un año y la prevalencia es superior a la de ancianos ambulatorios de la misma edad (18% frente a 8%)⁵. La mortalidad en pacientes geriátricos que ingresan con hiponatremia es el doble que la de los que ingresan sin hiponatremia⁶

Los pacientes con hiponatremia pueden estar asintomáticos o presentar síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, calambres musculares y malestar general. A medida que la concentración de sodio disminuye, los síntomas pueden progresar a cefalea, letargo, desorientación, inquietud, confusión e hiporeflexia. Si la hiponatremia se desarrolla de forma aguda (menos de 48 horas) o los niveles son bajos (<125 mEq/L) aumenta la probabilidad de desarrollar síntomas. Las complicaciones de la hiponatremia grave y que evoluciona rápidamente incluyen convulsiones, coma, daño cerebral permanente, parada respiratoria, herniación cerebral y muerte⁷.

Es importante recordar que el tratamiento inadecuado en la reposición de sodio puede contribuir a una mayor morbilidad y mortalidad de los pacientes. Una corrección rápida de una hiponatremia crónica puede causar **mielinosis central pontina**, una desmielinización osmótica que se presentó después de la corrección de la hiponatremia en el 22% de los 442 casos incluidos en una revisión de casos publicados desde 1986⁸. Este cuadro se presenta en los días posteriores a la corrección de la hiponatremia y de la mejoría de los síntomas. Clásicamente la mielinosis central pontina se asocia con disartria, disfagia, y cuadriparesia flácida, puede cursar con temblor y ataxia y puede asociarse con trastornos del movimiento, in-

cluyendo mutismo, parkinsonismo, distonía y catatonía⁹.

El tratamiento óptimo de la hiponatremia tiene que balancear, en cada paciente, el riesgo de la hiponatremia frente al riesgo de su corrección. Se deben tener en cuenta el grado y duración de la hiponatremia, los síntomas y la presencia o ausencia de factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas¹⁰. No existe consenso en la pauta de corrección de la hiponatremia, pero es generalmente aceptado que la reposición no debe exceder los 8 mEq/L/día y que el ritmo inicial no debe ser superior a 1-2 mEq/L/hora⁷.

Son numerosos los fármacos que han sido implicados en la aparición de hiponatremia, aunque generalmente a partir de casos individuales o pequeñas series de casos: tiazidas, desmopresina, oxitocina, AINEs, nicotina, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), derivados opiáceos, clofibrato, carbamazepina, oxcarbazepina, ciclofosfamida, vincristina y octeotrida^{7,11}. Sin embargo, es prácticamente inexistente la información sobre el porcentaje de hiponatremias que son atribuibles a los medicamentos. En una pequeña serie de 166 pacientes con hiponatremia detectada en urgencias un 2,7% de los casos se atribuyeron a medicamentos, todos ellos diuréticos³.