




## Índice

1. Programa de farmacovigilancia hospitalaria por señales de laboratorio
2. Resultados en FEDRA y entrevista a los autores
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
  - 3.1. Antidepresivos: Riesgo de fracturas óseas
  - 3.2. Antidepresivos serotoninérgicos: hipertensión pulmonar en neonatos
  - 3.3. Isotretinoína y eritema multiforme
  - 3.4. Lamotrigina: no se confirma el riesgo de fallo hepático mortal
  - 3.5. Peralgan®-paracetamol 10 mg/ml solución para perfusión: Riesgo de sobredosis en lactantes por error de dosificación
  - 3.6. Anticonceptivos orales con drospirenona y etinilestradiol y riesgo de tromboembolismo venoso
  - 3.7. ADN de un circovirus porcino en la vacuna de  Rotarix®
  - 3.8. Fluoxetina y riesgo de malformaciones congénitas cardíacas
  - 3.9. Becaplermina () y contraindicación en pacientes con cáncer actual o previo
  - 3.10. Valproico: interacción con carbapenems
  - 3.11. Sibutramina y riesgo cardiovascular. Suspensión de comercialización
  - 3.12. Actualización: Natalizumab () y LMP. Epoetinas y riesgo de aplasia pura de células rojas

## Suscripción gratuita en:

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

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

## Programa de farmacovigilancia hospitalaria por señales de laboratorio

1

E. Ramírez<sup>1</sup>, J. Frías<sup>1</sup>, M. de la Puente<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Sº Farmacología Clínica, <sup>2</sup> Subdirección Médica SSCC. Hospital Universitario la Paz, Facultad de Medicina, U.A.M.

Las actividades de detección y notificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de carácter grave (RAMG) se han convertido en un importante indicador en la evaluación de la calidad asistencial de los hospitales. Tanto la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>, como la Agencia Europea de Medicamentos<sup>2</sup> proponen la notificación espontánea de sospechas de RAM, complementada con programas específicos de farmacovigilancia activa, como la mejor forma de identificar, lo antes posible, los problemas de seguridad de los medicamentos e intentar minimizar sus efectos en los pacientes.

Los programas de farmacovigilancia basados en la notificación espontánea se enfrentan a la dificultad que representa el **diagnóstico de las sospechas de RAM** y a la infranotificación, ya que se estima que se notifica del 1 al 10% de las sospechas de RAM que se producen<sup>3</sup>. Es por lo que algunos autores consideran que en los hospitales los métodos de farmacovigilancia activa retrospectiva y prospectiva pueden ser más eficaces que los sistemas de notificación espontánea<sup>4</sup>. **Los programas de farmacovigilancia prospectiva** proporcionan una información de mejor calidad que los de **farmacovigilancia retrospectiva** y además permiten una identificación más precoz, antes de que se agrave la situación clínica del paciente<sup>5</sup>.

Las aplicaciones de historia médica electrónica (HMe) se están utilizando como herramientas para implementar programas para la detección y la notificación de las sospechas de RAM. Estos métodos varían y se adaptan a las características específicas de cada hospital o entorno clínico en el que se desarrolla el programa. Los más

frecuentemente utilizados son los programas que utilizan palabras o códigos centinela o "gatillo" (p.ej. la palabra "toxicidad") en las HMe de los pacientes<sup>6</sup> y los sistemas de detección de sospechas de RAMG basados en las señales generadas por los Sistemas de Información de Laboratorio (Señales de Laboratorio Automatizadas - SLA). Varios estudios han demostrado la eficacia de estos sistemas para detectar las sospechas de RAMG. La detección de determinados datos de laboratorio alterados hace posible una supervisión continua de un gran número de pacientes, con menos recursos que los necesarios para los programas basados en la revisión de historias clínicas<sup>7,8,9</sup>.

El Servicio de Farmacología Clínica del Hospital La Paz ha desarrollado la metodología de un Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria por Señales de Laboratorio (PFVHSL) basado en que ciertos parámetros analíticos alterados pueden ser el indicador de una sospecha de RAMG.

**A continuación se expone la metodología del PFVHSL, su rendimiento, ventajas y limitaciones en el primer año de trabajo (Julio 2007 a Junio 2008):**

## METODOLOGÍA

**A. La definición de las señales de laboratorio** del programa está recogida en la Tabla 1.

**B. El proceso para la detección y evaluación de las sospechas de RAMG** del programa se lleva a cabo en tres fases (Figura 1):

✓ **Fase I:** se recuperan las SLA predefinidas, con una aplicación específica desarrollada a partir del LABTrack (Integrated Laboratory System, versión Development; Track-Health, Woolloomooloo, Australia), de

todos los pacientes hospitalizados y de los fallecidos en la urgencia.

✓ **Fase II:** se identifican los pacientes y se revisan las HME mediante la aplicación Estación Clínica (Sº Informática, Hospital Universitario la Paz, Madrid). Si aparece alguna de las causas alternativas predefinidas no se investiga más, porque en estos casos se considera que la sospecha de RAMG es muy poco probable.

✓ **Fase III:** para los casos restantes, se visita al paciente y / o se entrevista al médico que lo atiende. Si hay una relación temporal con algún medicamento y, si después de una investigación apropiada, se excluyen otras causas alternativas, el caso se clasifica como sospecha de RAMG. Si se sospecha una RAMG, se discute con su médico la retirada o reducción de dosis del fármaco y se añade una nota en la historia clínica. Se le pregunta también al médico que atiende al paciente si considera que se trata de una sospecha de RAM para notificar.

**C. Recogida de los datos de los pacientes.** Se registran las características demográficas y los antecedentes personales, incluidos consumo de alcohol, de drogas de abuso, la exposición a factores ambientales y agentes tóxicos, el motivo de ingreso, los signos y síntomas clínicos de la sospecha de la RAM, pruebas complementarias relevantes relacionadas con la sospecha de RAM o con las posibles causas alternativas, todos los medicamentos utilizados en los periodos de ventana predefinidos para cada SLA, el seguimiento, la duración del ingreso, el desenlace y el diagnóstico al alta del paciente.

Se recogen todos los detalles de los medicamentos, incluyendo los utilizados sin prescripción médica, productos con plantas medicinales u homeopatía. Se registra la presentación del medicamento, dosis, indicación, la cronología de la toma del fármaco e información de la reexposición (si procede).

**D. Día índice y ventana de exposición utilizada para establecer una relación temporal con los medicamentos:**

Se define día índice como el primer día en que aparece alguna manifestación clínica o alteración de laboratorio sugerente de la RAM y

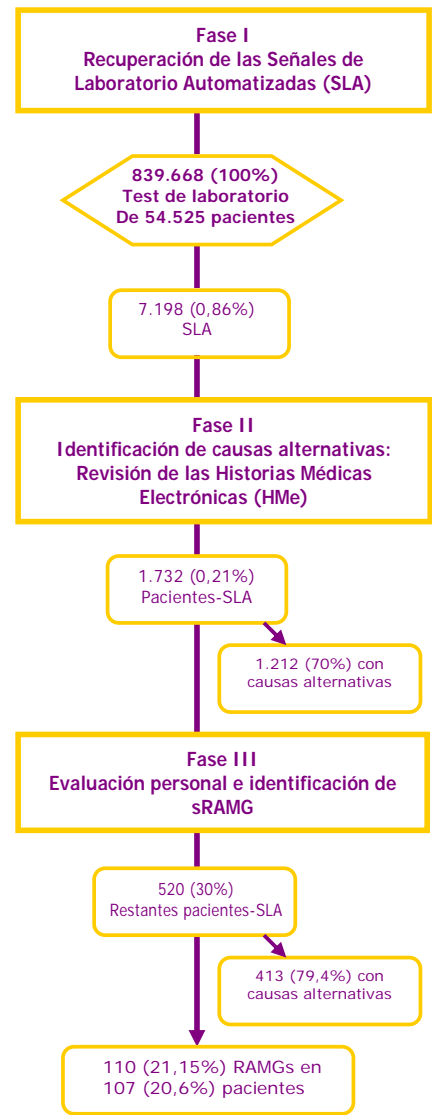
ventana de exposición como el periodo de tiempo, anterior al día índice, en el que se considera que la exposición a un medicamento puede ser la causa del acontecimiento. Indica por tanto el tiempo máximo, desde la retirada de un medicamento, para que pueda ser considerado como sospechoso de una reacción adversa. En la tabla 1 aparecen descritos ambos parámetros para cada RAM.

**E. Notificación de las sospechas de RAMG.** Se notifican al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid mediante la cumplimentación de la tarjeta amarilla electrónica, haciendo constar que procede de ESTUDIO, junto a un documento que contiene la información adicional. Si se considera que la RAM es el resultado de una interacción entre varios medicamentos se hace constar. Los efectos adversos que se sospecha que son consecuencia del uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas se notifican como sospechas de RAM; sin embargo, los acontecimientos adversos ocurridos en el contexto de un error de medicación no son notificados dentro de este programa de farmacovigilancia activa, ni se incluyen las RAM resultado de una sobredosis accidental o intencionada. Las sospechas de RAMG hematológicas por quimioterapia son excluidas del programa de farmacovigilancia activa ya que son muy frecuentes y conocidas. Si el médico que atiende al paciente también ha sospechado la RAM y desea notificarla se considera una notificación espontánea y figura como notificador principal, aunque se incorpora la información adicional recogida en el estudio.

**RENDIMIENTO DEL PºFVHSL**

En los 12 primeros meses de funcionamiento del programa se han revisado 1.732 historias clínicas, se ha realizado seguimiento personalizado de 520 pacientes y se han detectado 110 ingresos con sospechas de reacciones adversas graves (el 6,35% de los identificados tras la revisión de las HME y el 21,15% de los que necesitaron una evaluación más detallada). En otras palabras, para identificar una sola RAMG se han de revisar 16 historias clínicas informatizadas y visitar a 5 pacientes (Figura 1). De las 110 RAM detectadas 77 (70%)

**Figura 1.** Metodología y resultados del Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria por Señales de Laboratorio (PFVHSL)



fueron la causa del ingreso del paciente.

La carga de trabajo necesaria para iniciar y mantener el programa puede ser calculada como una persona/año, durante el primer año de trabajo, cuando una parte significativa se dirige a la configuración del programa.

**VENTAJAS DEL PºFVHSL**

- La principal ventaja es el apoyo que se ofrece a los médicos que atienden a los pacientes, aportando una herramienta que sistematiza la detección temprana de acontecimientos adversos po-

tencialmente muy graves que pueden estar relacionados con medicamentos, contribuyendo a una mejor atención al paciente.

- En el primer año de funcionamiento del programa se ha incrementado la notificación al Centro de Farmacovigilancia por 27 (de 6 en el mismo periodo del año anterior a 163 notificaciones).
- La puesta en marcha del programa de farmacovigilancia activa ha producido un incremento en las notificaciones espontáneas de otras sospechas de RAM, hasta 53 notificaciones en un año.
- El programa permite identificar tanto las sospechas de RAMG que producen hospitalización como las que se producen durante la hospitalización, con medicamentos que se utilizan en el hospital.
- Permite calcular la incidencia de las RAMG así como la de las causas alternativas.

- Puede ser ampliado fácilmente, utilizando los mismos recursos desarrollados para su implementación.

#### LIMITACIONES DEL PFVHSL

- Se limita a reacciones adversas que se manifiesten con alteraciones de laboratorio y no se puede utilizar para reacciones que no tienen alteraciones de laboratorio específicas, como por ejemplo las reacciones adversas cutáneas graves tipo necrosis epidérmica tóxica o el Síndrome de Stevens-Johnson.
- Solo se pueden detectar las alteraciones preestablecidas como señales. Sin embargo, el programa puede ser fácilmente ampliado a otras señales, con menos recursos que los utilizados inicialmente para ponerlo en funcionamiento.
- Para detectar una reacción adversa se tienen que revisar 16 historias médicas electrónicas y visitar a 5 pacientes.

#### Bibliografía

- WHO. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. WHO Press, World Health Organization. Geneva 2006. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf)
- Pearson, K.C., et al. Adverse drug reactions and the Food and Drug Administration. J. Pharm. Pract. 2, 209-13 (1989).
- Evans, R.S., et al. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. Ann. Pharmacother. 28(4), 523-7 (1994).
- Smith, C.C., et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. Br. J. Clin. Pharmacol. 42 (4), 423-9 (1996).
- Hannan, T.J., et al. Detecting adverse drug reactions to improve patients' outcome. Int. J. Med. Inform. 55 (1), 61-4 (1999).
- Szekendi, M.K., et al. Active surveillance using electronic triggers to detect adverse events in hospitalized patients. Qual. Saf. Health Care. 15:184-90 (2006).
- Levy, M., et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: Implementation. Eur. J. Clin. Pharmacol. 54, 887-892 (1999).
- Tavassoli, N., et al. Detection and incidence of drug-induced agranulocytosis in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. Eur. Clin. Pharmacol. 63 (3), 221-8 (2007).
- Bagheri, H., et al. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. Br. J. Clin. Pharmacol. 50 (5), 479-84 (2000).

**Tabla 1.** Señales de Laboratorio Automatizadas (SLA) graves

RAM	Alteración analítica	Manifestaciones clínicas	Ventana de exposición
<b>Agranulocitosis</b>	Neutrófilos < 500/mm <sup>3</sup> , hemoglobina ≥10g/dL y plaquetas ≥100 000 /mm <sup>3</sup> Sin aspirado o biopsia de médula ósea si el recuento se recupera en los 30 días de la retirada de los fármacos sospechosos	Cefalea, dolor de garganta, fiebre, escalofríos	2 meses
<b>Anemia aplásica</b>	Leucocitos ≤ 3.500 /mm <sup>3</sup> , hemoglobina ≤ 10 g/dL plaquetas ≤ 50 000 /mm <sup>3</sup> biopsia de médula ósea mostrando hipocelularidad sin fibrosis o infiltración.		5 meses
<b>Trombocitopenia</b>	Plaquetas <20.000 /mm <sup>3</sup>	Petequias, equimosis, sangrado, mareo, escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos	1 semana o 1 mes*
<b>Hepatotoxicidad**</b>	GPT (ALAT) x 3LSN o FA x 2 LSN o GGT x2 LSN o Bi x2 LSN. o Hepatocelular R (nLSN GPT/nLSN FA) ≥ 5. o Colestásica R ≤ 2. o Mixta 2<R <5.	Dolor en hipocondrio derecho, epigastralgia	1 mes
<b>Hiponatremia</b>	Sodio < 116 mEq/L	Cefalea, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, calambres musculares, debilidad, disgeusia, confusión, alucinaciones, convulsiones o coma	3 meses
<b>Rabdomiolisis</b>	Creatin kinasa (CK) x5 LSN con CKMb <10% de CK	Mialgias, astenia o coluria	3 meses

Alanina aminotransferasa (GPT o ALAT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina (Bi), glutamil transpeptidasa (GGT), ratio (R), límite superior de la normalidad (LSN). \*Si aparecen signos de coagulación intravascular diseminada o insuficiencia renal y otros hallazgos indicativos del síndrome hemolítico urémico o púrpura trombótica trombocitopénica. \*\*El término hepatotoxicidad aguda se utiliza cuando la señal de laboratorio comienza hace menos de 6 meses, crónica si dura más de 6 meses. El término insuficiencia hepática se utiliza si aparece ictericia (solo en hepatocelulares), tiempo de protrombina <50% y/o encefalopatía hepática. Fallo hepático fulminante se define como el desarrollo rápido, de días a semanas, de encefalopatía hepática o alteraciones graves de la coagulación.