

## Resultados en FEDRA y entrevista a los autores

Los autores del artículo que inicia este Boletín presentaron su proyecto al Centro de Farmacovigilancia en el verano de 2007. La siguiente tabla analiza las notificaciones evaluadas y cargadas en la base del Sistema Español de Farmacovigilancia FEDRA desde entonces. Los datos que corresponden al área 5 incluyen la

notificación de centros hospitalarios y no hospitalarios pertenecientes al Servicio Madrileño de Salud, esto es debido a que en FEDRA no se incorporan datos de identificación de notificadores ni de Centros Sanitarios, pero sí de la zona geográfica (área sanitaria) desde la que se notifica. En la Comunidad de Madrid están actual-

mente en marcha varios programas de farmacovigilancia activa realizados por profesionales sanitarios, pero en el área 5 sólo el de señales de laboratorio del Hospital La Paz.

En FEDRA cada caso está incorporado una sola vez, pero desde agosto de 2007 la aplicación permite, que cada vez que se noti-

**Tabla 1:** Notificaciones de sospechas de RAM cargadas en FEDRA entre el 1 de junio de 2007 y el 31 de diciembre de 2009, según formato de comunicación.

	CASOS EN FEDRA N (n/10 <sup>6</sup> habitantes*)	Tarjeta Amarilla N (n/10 <sup>6</sup> habitantes*)	ESTUDIO PROFESIONAL SANITARIO N (n/10 <sup>6</sup> habitantes*)
<b>Agranulocitosis (PT)</b>			
AREA 5	11 (14,28)	6 (7,79)	10 (12,99)
MADRID	29 (4,59)	22 (3,48)	11 (1,74)
SEFV	122 (2,64)	79 (1,71)	33 (0,71)
<b>Depresión de MO (HLT)</b>			
AREA 5	25 (32,46)	16 (20,78)	20 (25,97)
MADRID	55 (8,71)	34 (5,38)	21 (3,33)
SEFV	247 (5,35)	109 (2,36)	61 (1,32)
<b>Hiponatremia (PTs)</b>			
AREA 5	28 (36,36)	17 (22,08)	24 (31,16)
MADRID	57 (9,03)	38 (6,02)	27 (4,28)
SEFV	244 (5,29)	149 (3,23)	78 (1,69)
<b>Trombocitopenia (HLT)</b>			
AREA 5	46 (59,73)	22 (28,57)	35 (45,45)
MADRID	96 (15,20)	49 (7,76)	36 (5,70)
SEFV	481 (10,42)	258 (5,59)	65 (1,41)
<b>Hepáticas graves (SOC+gravedad)</b>			
AREA 5	115 (149,33)	76 (98,69)	86 (111,67)
MADRID	249 (39,43)	142 (22,49)	98 (15,52)
SEFV	1100 (23,83)	591 (12,80)	172 (3,73)
<b>Rabdomiolisis (PT)</b>			
AREA 5	18 (23,37)	11 (14,28)	17 (22,08)
MADRID	41 (6,49)	27 (4,28)	18 (2,85)
SEFV	113 (2,45)	73 (1,58)	21 (0,45)
<b>Total Señales</b>			
AREA 5	243 (315,54)	148 (192,18)	192 (249,32)
MADRID	527 (83,46)	312 (49,41)	211 (33,42)
SEFV	2307 (49,98)	1.259 (27,28)	430 (9,32)
<b>Total Notificaciones</b>			
AREA 5	661 (858,33)	477 (619,40)	305 (396,05)
MADRID	4.249 (672,93)	2.891 (457,86)	407 (64,46)
SEFV	30.580 (662,51)	2.2510 (487,67)	2.183 (47,29)

PT: término preferente en el diccionario MedDRA. HLT: término de alto nivel en MedDRA. SOC: órgano o sistema en MedDRA. \*Población Área 5: 770.097, Madrid: 6.314.202, SEFV: 46.157.822, TOTAL: Tarjeta Amarilla, o espontánea o de estudio enviada a un Laboratorio Farmacéutico, o publicada o Estudio profesional sanitario (cada caso 1 sola vez).

fica el caso, se registre la procedencia y el formato de notificación. Un caso lo puede notificar espontáneamente un profesional de primaria y/o de hospital y/o el farmacéutico de oficina de farmacia, haber sido además detectado en un programa de farmacovigilancia activa, publicado y además puede haberse comunicado directamente al Centro y/o al laboratorio farmacéutico, que también lo enviará al Centro. Cada procedencia está registrada. Esto permite por ejemplo analizar que, de las 11 agranulocitosis notificadas desde el área 5, sólo 1 no fue detectada por el programa de señales del Hospital La Paz y al menos 5 fueron notificadas espontáneamente además de ser detectadas por el programa.

## CONCLUSIONES

1.- En el área 5 del Servicio Madrileño de Salud se atiende al 12% de la población de Madrid y desde este área se notifican el 16% de todos los casos de sospechas de RAM recibidas en Madrid.

2.- El 46% de las rabdomiolisis, reacciones hepáticas graves, agranulocitosis, trombocitopenias, hiponatremias y depresiones de médula ósea que se notifican en la Comunidad de Madrid proceden del área 5.

3.- Mientras que en Madrid y en el resto de España los Estudios de Profesionales Sanitarios complementan al programa de la tarjeta amarilla, añadiendo casos nuevos, en el área 5 parece que el programa de

señales de laboratorio es utilizado para apoyar a los profesionales sanitarios en la detección y notificación espontánea de las sospechas de reacciones adversas, generando mayor número de notificaciones espontáneas en general, no sólo de las RAM vigiladas.

4.- Los pacientes del área 5 reciben una atención sanitaria de calidad en el ámbito de la farmacovigilancia, que se aprecia en notificación espontánea, pero sobre todo está reforzada por la notificación a través del programa de farmacovigilancia activa de señales de laboratorio que se realiza en su hospital de referencia. Por lo que sería deseable que otros hospitales acometieran este tipo de iniciativas.

## Entrevista a los autores

**Redactor:** ¿Presentasteis el programa a los médicos del hospital antes de iniciar su implantación?

**Autores:** Lo presentamos a la Subdirección Médica del hospital y lo discutimos puntualmente con los principales servicios implicados.

**Redactor:** De los 520 pacientes que no tenían una causa alternativa más probable en el momento de saltar la señal de laboratorio, ¿en cuántos los medicamentos se incluyeron en el diagnóstico diferencial como posibles agentes causales?

**Autores:** Varía según los Servicios y las señales; p.ej., en Medicina Interna y Nefrología suelen incluir la causa farmacológica en los diagnósticos diferenciales. En un tercio de los casos de hepatopatías y de las señales hematológicas ya se habían planteado los tratamientos farmacológicos; esta proporción aumenta al 50% en las hiponatremias y en los casos de rabdomiolisis. Después de nuestra intervención en todos los casos se tiene en cuenta la posible causa farmacológica, a no ser que lleguen pruebas que confirmen alguna causa alternativa.

**Redactor:** ¿Y en cuántos ya figuraba la sospecha de RAM en el informe de ingreso?

**Autores:** De las 77 RAM detectadas por el programa que causaron ingre-

so, la sospecha de RAM figuraba en el informe de ingreso en 1 agranulocitosis, 2 trombocitopenias, 7 hiponatremias y 1 rabdomiolisis. En el resto se había diagnosticado la alteración de laboratorio de la señal, pero no se hacía mención a la sospecha de RAM.

**Redactor:** ¿Cómo reaccionan los médicos que atienden a los pacientes cuando les presentáis la sospecha de RAM? ¿Suelen confiar en el programa de detección sistematizada de sospechas de RAM?

**Autores:** Agradecen la colaboración, lo enfocan como una interconsulta y con gran frecuencia muestran su acuerdo e interés por la posibilidad de detectar así las reacciones adversas.

**Redactor:** ¿Habéis investigado si ha mejorado la recogida de la información de estas sospechas de RAM en los informes de alta hospitalaria desde que empezasteis el proyecto?

**Autores:** Sí; se ha podido comprobar que en el CMBD del Hospital La Paz en 2006 se registraron 55.978 altas, de ellas en 1.621 (2,9%) se utilizó al menos un código de RAM, códigos E930-E949 de CIE9-MC. En 2008 se registraron 52.918 altas, de ellas en 1.945 (3,7%) se utilizó al menos un código de RAM. Pensamos que esta mejora en la codificación se debe a

que las sospechas de RAM están mejor recogidas en las altas del hospital.

**Redactor:** ¿En el momento actual cuántas señales de laboratorio tenéis en el programa?

**Autores:** En el segundo año de trabajo hemos puesto en marcha 8 señales más: anemia, coagulopatía, insuficiencia renal, hiper e hipopotasemia, hiper e hipocalcemia e hipoglucemia.

**Redactor:** ¿Cuántos pacientes visitáis ahora a la semana?

**Autores:** 25 pacientes de media a la semana.

**Redactor:** ¿Creéis que la recogida sistematizada de la información de cada caso en la visita al paciente o a los familiares podría realizarla personal de enfermería?

**Autores:** Sí; nos estamos planteando establecer una recogida sistemática de esta información por parte de enfermería. Aunque, la asesoría en el diagnóstico diferencial (causas alternativas), petición de nuevas pruebas complementarias y la recomendación sobre la retirada o modificación de la dosis de los fármacos sospechosos seguirá siendo realizada por los médicos de nuestro Servicio.

**Redactor:** En vuestro hospital la notificación espontánea ha pasado de 10 notificaciones en 2005 o en 2006 a 40 en 2007, 106 en 2008 y 223 en 2009. ¿Estáis satisfechos con el impacto que ha tenido el programa de farmacovigilancia activa sobre la notificación espontánea o pensáis que aún existen en vuestro hospital áreas terapéuticas o reacciones adversas no bien vigiladas?

**Autores:** Estamos satisfechos; los médicos del hospital nos comunican más RAM desde que pusimos en marcha el programa, pero no de forma sistemática, por lo que todavía queda mucho trabajo por hacer. En particular, deseáramos que los médicos que atienden a los pacientes se concienciaran más de que muchos signos clínicos pueden ser una RAM. Por otro lado, nos preocupa que el programa no detecte alteraciones clínicas o de otra naturaleza que pueden ser muy relevantes, por eso

el Hospital ha puesto en marcha un grupo de trabajo para la detección y estudio de las toxicodermias graves en el que también participa nuestro Servicio.

**Redactor:** Vigilando un pequeño número de enfermedades, la mayoría de una frecuencia muy baja en la población, las notificaciones de vuestro programa de farmacovigilancia activa representan 1 de cada 100 notificaciones cargadas en toda España. ¿Esperabais que fuera un programa tan coste-efectivo y que vuestro trabajo llegaría a tener tanto peso en el conjunto de las notificaciones del Sistema Español de Farmacovigilancia?

**Autores:** No lo esperábamos, aunque sí pensábamos que la infra-notificación era muy alta; pero en todo caso estamos muy satisfechos.

**Redactor:** ¿A qué tipo de hospital

recomendáis este tipo de programas, qué requisitos mínimos de personal e informáticos creéis que deben tener?

**Autores:** A los que dispongan de bases de datos de resultados analíticos así como historias médicas informatizadas y puedan destinar un profesional sanitario a poner en marcha y realizar el programa de farmacovigilancia.

**Redactor:** ¿Con la experiencia acumulada qué actividades cambiaríais o simplificaríais?

**Autores:** Seguimos optimizando los resultados del programa. Recientemente el S<sup>o</sup> de Farmacia está implementando la prescripción electrónica en el hospital lo que simplificará la recogida de datos de los tratamientos que se administran dentro del hospital.

# 3

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### 3.1 Antidepresivos: Riesgo de fracturas óseas

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas con el uso de antidepresivos tricíclicos o con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; el mecanismo es desconocido. Se actualizarán las fichas técnicas y prospectos de los antidepresivos tricíclicos: *amitriptilina*, *clomipramina*, *dosulepina*, *doxepina*, *imipramina*, *lofepramina*, *nortriptilina* y de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: *citalopram*, *escitalopram*, *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *paroxetina* y *sertralina*.

### 3.2 Antidepresivos serotoninérgicos: hipertensión pulmonar persistente en neonatos (HPPN)

Se ha llevado a cabo una revisión de la asociación entre HPPN y el uso de los siguientes principios activos: *citalopram*, *duloxetina*, *escitalopram*, *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *mirtazapina*, *paroxetina*, *sertralina* y *venlafaxina*.

En términos cuantitativos, el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en neonatos tras la exposición a antidepresivos serotoninérgicos se consideró bajo (aproximadamente, 5 casos por cada 1.000 nacimientos). En la población general se estima que ocurren 1 ó 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos. Los síntomas generalmente aparecen en las primeras 24 horas tras el nacimiento.

La información dirigida a profesionales sanitarios y pacientes deberá incluir la precaución en el uso de antidepresivos serotoninérgicos durante el embarazo, especialmente en la fase final del mismo y la necesidad de avisar al médico inmediatamente en caso de aparición de los síntomas de la enfermedad.

### 3.3 Isotretinoína y eritema multiforme

Una revisión, de los casos notificados espontáneamente y de los procedentes de la bibliografía, de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis epidérmica tóxica ha concluido que se debe incluir el eritema multiforme como reacción adversa, tanto en la ficha técnica como en el prospecto, de los medicamentos que contienen isotretinoína de administración oral, con advertencias dirigidas al paciente de que si aparece este tipo de afectación cutánea, deberá interrumpir el tratamiento con isotretinoína y acudir al médico.

### 3.4 Lamotrigina: no se confirma el riesgo de fallo hepático mortal

En la ficha técnica de lamotrigina está recogido que puede producir elevación de las enzimas hepáticas, disfunción y fallo hepático no mortal. A los pacientes que presentan alteración hepática se les debe reducir la dosis de este principio activo. Se ha realizado una exhaustiva evaluación de los 12 casos de fallo hepático con

desenlace mortal que han sido notificados espontáneamente, algunos de ellos publicados en la bibliografía. Seis de los casos tuvieron lugar en mujeres de entre 15 y 35 años. Tras la evaluación se ha concluido que actualmente no existen pruebas suficientes para poder establecer una relación causal entre la administración de lamotrigina y fallo hepático con desenlace mortal.

### 3.5 Perfalgan®-paracetamol 10mg/ml solución para perfusión: Riesgo de sobredosis en lactantes por error de dosificación

Hasta diciembre de 2009 se habían notificado 22 casos de sobredosis por paracetamol en niños con edades comprendidas entre 1 día y 1 año. El origen de este error recaía en la confusión en las unidades de administración, cuando a los niños se les daba "x" ml en lugar de los "x" mg prescritos, lo que resultaba en una administración 10 veces superior a la prescrita.

Las autoridades reguladoras europeas han acordado introducir **actividades de minimización de riesgos**, según se considere necesario, entre las que se incluyen comunicaciones a los profesionales sanitarios y un póster para las unidades pediátricas hospitalarias. Estos materiales incluirán la siguiente información: