

- Blum A. Ofloxacin-induced acute severe hepatitis (letter). *South Med J* 1991;84:1158.
- Carbon C, Rubinstein E. Sparfloxacin monograph. Chester Adis International Ltd, 1994.
- Christ W. Central nervous system toxicity of quinolones: human and animal findings. *J Antimicrob Chemother* 1990;26 (Suppl B):219-225.
- Davey PG. Overview of drug interactions with the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22 (Suppl C):97-107.
- Echols RM, Oliver MK. Ciprofloxacin safety relative to temafloxacin and lomefloxacin. In: Eirnhorn J, Nord CE, Norrby SR, editors. Recent advances in chemotherapy. Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy. American Society for Microbiology; 1993 Jun 27 Jul 2: Washington (DC): American Society for Microbiology. 1994:349-350.
- Ernst ME, Ernst EJ and Klepser ME. Levofloxacin and trovafloxacin: The next generation of fluoroquinolones?. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:2569-2584.
- Jick SS, Jick H, Dean AD. A follow-up safety study of ciprofloxacin users. *Pharmacother* 1993;13:461-464.
- Jungst G, Mohr R. Overview of post-marketing experience with ofloxacin in Germany. *J Antimicrob Chemother* 1988;22 (Suppl C):167-175.
- Lee Wt, Collins JF. Ciprofloxacin associated bilateral achilles tendon rupture. *Aust NZ J Med* 1992;22:500.
- López-Navidad A, Domingo P, Cadafalch J et al. Norfloxacin-induced hepatotoxicity. *H Hepatol* 1990;11:227-228.
- MacDonald DF, Short HB. Usefulness of nalidixic acid in treatment of urinary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1964;4:628-631.
- Martindale. The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press. 30^a Edic. 1.993.
- Morikawa K, Nagata O, Kubo S et al. Unusual CNS toxic action of new quinolones (abstract 255). In: Program and abstracts of the 27th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. American Society for microbiology; 1987; Washington (DC), 141.
- Pierfitte C, Gillet P, Royer RJ. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture (letter). *N Engl J Med* 1995;332:193.
- Ribard P, Audisio F, Kahn MF et al. Seven Achilles tendinitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy. *J Rheumatol* 1992;19:1479-1481.
- Royer SJ, Pierfitte C, Netter P. Features of tendon disorders with fluoroquinolones. *Therapie* 1994;49:75-76.
- Sawada M, Saishu Y, Hayashi S et al. Post-marketing surveillance of levofloxacin in Japan (abstract 2256). 19th International Congress of Chemotherapy. *Can J Infect Dis* 1995;6 (Suppl C):385C.
- Schacht P, Arcieri G, Branolte J et al. Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection* 1988;16 (Suppl 1):29-43.
- Szrafman A, Chen M, Blum MD. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture (letter). *N Engl J Med* 1995;332:193.
- Villeneuve JP, Davies C, Cote J. Suspected ciprofloxacin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1995;29:257-259.
- Wagai N, Yoshida M, Takayama S. Phototoxic potential of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in mice. *Arzneimittelforschung* 1992;42:404-405.
- Wijnands WJA, Vree TB, van Herwaarden CLA. The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:677-683.

2.- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACION ESPONTANEA DURANTE 1997 EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID.

Las Tarjetas Amarillas

Desde el 1 de Diciembre de 1996 hasta el 30 de Noviembre de 1997 se han recibido 351 tarjetas amarillas, anulándose por duplicidad o por información insuficiente 13. Se han introducido en FEDRA, en ese mismo período, 363 notificaciones en las que se comunican 713 sospechas de reacciones adversas a medicamentos, atribuidas a 495 fármacos y 12 productos sanitarios.

Los Notificadores

Los notificadores nuevos que han colaborado con el Programa son 151, habiendo repetido 86. El número acumulado de notificadores, desde el inicio del programa es de 806.

Los médicos de atención primaria comunican el 54% de todas las sospechas de reacciones adversas. Los médicos especialistas comunican el 28% de todas las sospechas, el 83% de ellas desde el medio intrahospitalario. Los farmacéuticos son reponsables del 18% de todas las notificaciones, el 83% de ellas se realizan en el medio extrahospitalario. El origen del 74% de las notificaciones es el medio extrahospitalario.

La tasa de notificación en la Comunidad se encuentra en el 7'1 por 100.000 habitantes y año. La media de la tasa anual en los cinco años de funcionamiento del Programa es de 7'3 por 100.000 habitantes (rango 7'1-8'3). Por áreas sanitarias la tasa de notificación oscila entre 2'6-25'3 por 100.000 habitantes y año.

Los Pacientes

Las reacciones adversas se han sospechado en pacientes de cualquier edad, aunque el 47% tiene más de 49 años. El 58% de las notificaciones corresponden a pacientes de sexo femenino, y este predominio se mantiene en todos los intervalos de edad, excepto en los niños con menos de 10 años, donde predominan los varones.

Las Reacciones Adversas Notificadas

Gravedad

De las 363 notificaciones el 45% fueron leves, el 44% moderadas, un 11% fueron consideradas graves y en 0'8% el desenlace fue mortal. El porcentaje de notificaciones leves comunicadas en el intervalo de edad 10-24 años es del 28%.

Conocimiento Previo: Relación de Causalidad.

El 67% de las sospechas de reacciones adversas constaban en la literatura de referencia, en un 14% sólo había referencias ocasionales y en un 19% de las notificaciones no encontramos referencias de las mismas en los medios habituales: Ficha técnica del medicamento y libros de consulta especializados.

La relación de causalidad del total de notificaciones se consideró «probable» o «definida» en el 67% de las notificaciones. De las notificaciones no conocidas la relación de causalidad se consideró «probable» o «definida» en el 59%.

Tabla 1.- Síntomas y signos más frecuentemente notificados, agrupados por órganos.

ORGANO	FRECUENCIA	ORGANO	FRECUENCIA	ORGANO	FRECUENCIA
ENDOCRINOMETABOLICO	15 / 14	LOCALES	16 / 16	CARDIOVASCULAR	20 / 19
Ginecomastia	2	Zona de Aplicacion, Reacción	3	Rubefacción	4
Hiponatremia	2	Zona de Inyeccion, Inflamción	3	Palpitaciones	4
Fosfatasa Acalina, Aum.	2	Celulitis	3	Taquicardia	4
Deshidratación	1	Zona de aplicacion, Edema	2	Hipertensión	2
Diabetes Mellitus	1	Zona de inyeccion, dolor	2	Bloqueo A-V	2
LDH, Aum.	1	Zona de inyeccion, reacción	2	Paro Cardíaco	1
Hipertiroidismo	1	Otitis Externa	1	Fibrilación Auricular	1
GENITOURINARIO	14 / 11	MUSCULOESQUELETICO	19 / 13	INFANCIA / NEONATOS	6 / 3
Insuf. Renal Aguda	3	Dolor Espalda	6	Pie Zambo	1
Retención Urinaria	2	Mialgia	6	Oído, Malformación	1
Poliuria	1	Debilidad Muscular	3	Hipopinesia Neonatal	1
Amenorrea	1	Artralgia	2	Hipotonía Neonatal	1
Galactorrea	1	Miopatía	1	Malformación Facial	1
Orquiepididimitis	1	Tendinitis	1	Malformación Craneal	1
PIEL	98 / 80	RESPIRATORIO	39 / 33	HEPATICO	37 / 26
Erupción Cutánea	29	Disnea	14	Hepatitis	8
Prurito	20	Tos	7	GPT, Aum.	7
Urticaria	18	Edema Laringeo	3	Ictericia	5
Angioedema	9	Broncoespasmo	2	GOT, Aum.	5
Eritema Multiforme	2	Faringitis	2	Hepatitis Colestásica	4
Síndrome Steven Johnson	2	Edema Pulmón	2	Bb, Aum.	2
Erupción Ampollosa	2	Apnea	1	Necrosis Hepática	1
Eritema Indurado	2	Fibrosis Pulmonar	1	Hígado, Función Alt.	1
SNC, AUTONOMO Y PSIQUIATRICO	170 / 118	SENTIDOS ESPECIALES	24 / 22	Porfiria	1
Marco	25	Visión Anormal	7	GGT, Aum.	1
Cefalea	23	Conjuntivitis	4	GASTROINTESTINAL	117 / 82
Convulsiones	13	Diplopia	3	Abdomen, dolor /Dispepsia	26
Confusión	7	Gusto, Alt.	2	Vómitos	19
Tembor	7	Retina, Trast.	2	Náuseas	15
Ataxia	6	Neuritis Óptica	1	Diarrea	14
Parestesia	6	Acomodación Anormal	1	Pancreatitis	5
Nerviosismo	6	Catarata	1	Estomatitis Ulcerosa	5
Insomnio	5	Audición, Dism.	1	Disfagia	4
Psicosis	5	Hemorragia Conjuntival	1	Flatulencia	4
Somnolencia	5	Hipoguesia	1	Hemorragia Gastrointestinal	4
Extrapiramidal, Alt.	3	HEMATOLOGICO	37 / 34	Diarrea Sanguinolenta	3
Hipertonía	3	Agranulocitosis	8	Úlcera Péptica	3
Fasciculaciones	3	Trombocitopenia	6	Estreñimiento	2
Vértigo	3	Leucopenia	4	GENERAL	95 / 90
Ansiedad	3	Púrpura	3	Fiebre	26
Alucinaciones	3	Eosinofilia	2	Edema Facial	13
Distonía	2	Granulocitopenia	2	Astenia	8
Coma	2	Anemia Hemolítica (CD +)	1	Malestar General	7
Delirio	2	Anemia Megaloblástica	1	Sudoración, Aum.	7
Disfonía	2	Pancitopenia	1	Síncope	5
Parálisis	2	MECANISMOS RESISTENCIA	6 / 6	Edema EEII	4
Habla, Alt.	2	Candidiasis	3	Edema Bucal	4
Agitación	2	Infección Respiratoria alta	1	Edema Periférico	2
Anorexia	2	Herpes Simple	1	Reacción Anafilactoide	2
Meningitis	1	Absceso	1	Dolor Torácico	2
Psicosis Maníaco-depresiva	1			Shock Anafiláctico	1
Síndrome Neuroléptico Maligno	1			Muerte Súbita	1
				TOTAL	713 / 567

Frecuencia: En una notificación puede haber signos o síntomas diferentes con afectación del mismo órgano. N° de síntomas, signos / N° de Tarjetas Amarillas.

Órganos y Sistemas

En la tabla 1 están representados los órganos, síntomas y signos más frecuentemente notificados. En 39 notificaciones se consideró el acontecimiento grave: reacción adversa que amenaza directamente la vida del paciente, y en otras 3 el desenlace fue mortal.

Los trastornos hematológicos, aunque se comunican sólo en un 9% de las notificaciones, el 35% de ellos se consideraron graves y uno fue mortal. También se consideraron graves el 30% de las notificaciones con manifestaciones respiratorias y el 14% con manifestaciones endocrino-metabólicas. En la tabla 2 están recogidas las reacciones adversas graves y los fármacos asociados, cuando la sospecha de esta asociación no se ha basado en el

conocimiento de una relación causal recogida en la literatura de referencia.

Los fármacos asociados a las sospechas de reacciones adversas.

Los fármacos más frecuentemente implicados en las notificaciones son los que pertenecen a los grupos de: antiinfeccioso, sistema nervioso (incluidos analgésicos), sistema cardiovascular, digestivo, metabólico y los antiinflamatorios no esteroideos. El grupo implicado con mayor frecuencia en las notificaciones graves es también el de los fármacos antiinfecciosos, en 11 de las 39 notificaciones; seguido del grupo de fármacos para el sistema nervioso (incluidos analgésicos).

Tabla 2.- Relación de las reacciones adversas graves o mortales desconocidas o conocidas a partir de casos publicados en la literatura

REACCION	FARMACO	SEXO	EDAD	REACCION	FARMACO	SEXO	EDAD
PURPURA TROMBOCITOPENICA Epistaxis Gingivorragia	Acetilcisteína Sulfametizol + Fenazopiridina Paracetamol	F	27	ENCEFALOPATIA FASCICULACIONES	Ceftacídima	M	76
PANCITOPENIA Púrpura	Amoxicilina + Acetilcisteína Ibuprofeno	F	2	DISNEA	Loratidina + Pseudoefedrina	F	78
TROMBOPENIA Hemorragia cerebral Convulsiones Fiebre Cefalea Vómitos	H. Influenzae Tipo B	M	4	EDEMA DE PULMON Disnea Edema MMII Diarrea	Norfloxacino	F	82
SINDROME SEROTONINERGICO Mioclonias Hiperreflexia Taquipnea Taquicardia Sudoración Temblor	Fluoxetina Haloperidol	F	79	FIBROSIS PULMONAR Disnea	Flecainida	F	79
APNEA, COMA, CONVULSIONES	Codeína + Efedrina	M	1	PANCREATITIS	Mesalazina	F	26
				ASISTOLIA Bloqueo AV	Fenitoína *	M	55
				MALFORMACION CRANEAL	Ibuprofeno ** Sumatriptán	F	00
				MUERTE SUBITA	Ibuprofeno	M	2
				EDEMA DE LARIGE	Butilescopolamina	F	59
				URTICARIA, HIPOTENSION	Norfloxacino	F	68

M: Masculino

F: Femenino

*** No infusión Iv en bolo**

**** Administrados a la madre**

Los fármacos unidos por el signo + están en combinación a dosis fijas. Sólo están incluidos los fármacos sospechosos. Sospechas de asociación entre fármacos y acontecimientos adversos. El Sistema no permite conocer si la asociación es causal o no.

Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dra. Angeles Gálvez Múgica, Dr. Antonio García García, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. Belén Ruiz Antorán, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita, Dr. Pedro Zapater Hernández. Secretaria de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz).
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Area. Comunidad de Madrid).
C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínica. Centro de Farmacovigilancia).
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).
I. Galende Domínguez (Farmacóloga Clínica. Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).

C. Martínez Garrido (Jefa de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal).
A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz).
I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos).

Comunidad de Madrid



CONSEJERIA DE SANIDAD Y SERVICIOS SOCIALES



Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos