



Osakidetza
Servicio vasco de salud

EUSKAL HERRIKO FARMAKOZAINKETA ZENTRUA
CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAÍS VASCO

GALDAKAOKO OSPITALEA
HOSPITAL DE GALDAKAO
Barrio Labeaga, s/n.
94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAÍS VASCO 2002



INDICE

Pág.

Introducción	1
Gasto de funcionamiento del Centro	6
Presentación del Programa de Farmacovigilancia	7
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico	8
Curso de Farmacovigilancia	9
Monitorización de reacciones adversas en el Hospital	10
Estudio prospectivo de reingresos hospitalarios	10
Otras actividades	11
Informe de Resultados	12
Señales de Alerta	12
Resultados del Programa de Notificación	13
Producción Científica	25
Consultas telefónicas	27



INDICE

Pág.

Anexos	28
---------------------	-----------

ANEXO I.

- Capítulo 2.10 de la 3^a edición del libro “Farmacia Hospitalaria”.
- Colaboración en el Boletín Salud Pública nº12 2002. Notificación de sospechas de acontecimientos adversos tras la vacunación

ANEXO II.

Asistencia y comunicaciones a Congresos

- Ponencia. III Jornadas de Farmacovigilancia. Toledo
- Comunicación poster. III Jornadas de Farmacovigilancia. Toledo
- Comunicación poster. XVIII Congreso Nacional de Farmacología Clínica. Pamplona
- Comunicación poster. XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Barcelona



UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAÍS VASCO

INTRODUCCIÓN

Esta memoria recoge los resultados de funcionamiento de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2002. De los datos recogidos en la misma, así como de lo acontecido en este año respecto de la farmacovigilancia, hay diversos puntos que merecen subrayarse:

1º Novedades legislativas. En efecto, a lo largo del año se han producido dos importantes desarrollos normativos. En nuestra comunidad se ha publicado el Decreto 239/2002, que regula el sistema de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca (BOPV nº 204, 25 de octubre 2002). Con este decreto la Comunidad Autónoma Vasca, que fue pionera en el Estado en la concreción legislativa de la actividad de farmacovigilancia, da un paso adelante estableciendo la organización, funciones y relaciones entre los diversos actores de la farmacovigilancia en la Comunidad. En síntesis, a partir de la obligatoriedad de comunicar la aparición de reacciones adversas a la Unidad de Farmacovigilancia (que se crea en sustitución del hasta ahora denominado Centro de Farmacovigilancia), los profesionales sanitarios y los titulares de autorización de medicamentos quedan constituidos como Red de alerta de Farmacovigilancia, bajo la supervisión de la Dirección de Farmacia del Departamento de Sanidad, la cual para su asesoramiento y apoyo se dota de un Comité Técnico de Farmacovigilancia.

En el ámbito estatal, el mes de julio de 2002 se publicó el Real Decreto 711/2002, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, y por otra parte, se legisla también sobre estudios post-autorización. El RD supone un importante avance desde el punto de vista de funcionamiento de la farmacovigilancia, fundamentalmente porque la consolida. En efecto, desde antes de la promulgación de las leyes básicas, como la ley General de Sanidad de 1986 y la Ley del Medicamento de 1990, la farmacovigilancia ha venido funcionando con importantes dosis de entusiasmo y algunas precariedades y faltaba el enronque entre los principios básicos, establecidos



por dichas normas de tan elevado rango, y la práctica diaria de la actividad de farmacovigilancia. En este sentido el Real Decreto, a la vez que unifica en una norma los diversos agentes de la farmacovigilancia (Agencia Española del Medicamento, órganos competentes de las CC.AA, Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, Comité Técnico del SEFV) recoge en buena parte sus aspectos de funcionamiento, en forma de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, lo que trae consigo un notorio respaldo de la actividad hasta ahora llevada a cabo.

2º Como consecuencia de la entrada en vigor del RD 711/2002 y las obligaciones establecidas en su artículo 8b, los titulares de autorización de comercialización han comenzado a comunicar a la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, habiéndose recibido un total de 21 notificaciones. La asunción, por parte de la Comunidad Autónoma, de esta función, hasta ahora los laboratorios sólo comunicaban a la Agencia Española del Medicamento, supone un aumento de la carga de trabajo, sin que por parte de las autoridades centrales se hayan previsto contrapartidas.

3º La recuperación en el número de tarjetas amarillas recibidas. Tras el descenso producido el año 2001 (véase la figura 1), el número de notificaciones ha vuelto a situarse en los mejores niveles, sólo superados el año 1999. En este sentido destacar en lo positivo el importante incremento producido en las notificaciones procedentes sobre todo desde Bizkaia, también desde Gipuzkoa, y en lo negativo, el retroceso en las procedentes de Araba. Los datos desglosados por territorios se expresan en la página 14.

4º Continúa siendo notorio el número de consultas telefónicas formuladas por los profesionales sanitarios a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y calidad de la respuesta. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 27.



NºNotificaciones

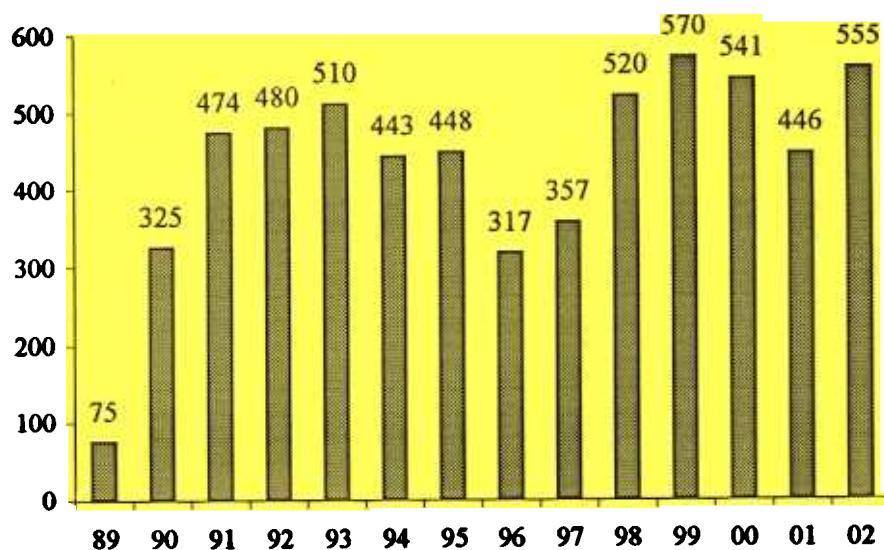


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

5º Estudio de reingresos hospitalarios. A lo largo de todo el año se ha continuado el estudio de reingresos hospitalarios asociados a medicamentos, cuya descripción se encuentra en la página 10. Los datos preliminares obtenidos fueron objeto de comunicación en las III Jornadas de Farmacovigilancia de Toledo.

6º Estudio multicéntrico de casos y controles. Se solicitó un proyecto al Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) en la convocatoria 2002 para la realización del estudio “Influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales asociadas a fármacos”. Dicho estudio, el subproyecto a desarrollar en el Hospital de Galdakao, fue aprobado por el FIS y transferida la primera anualidad a finales de noviembre. Sin embargo, como quiera que se trata de un estudio multicéntrico y dos de los centros participantes no han recibido el visto bueno a sus subproyectos, la realización efectiva del mismo se ha pospuesto a la resolución definitiva del recurso planteado.



Respecto a aspectos cuya mejora redundaría en un funcionamiento aún más óptimo de la actividad de farmacovigilancia de la Unidad cabe señalar, entre otros:

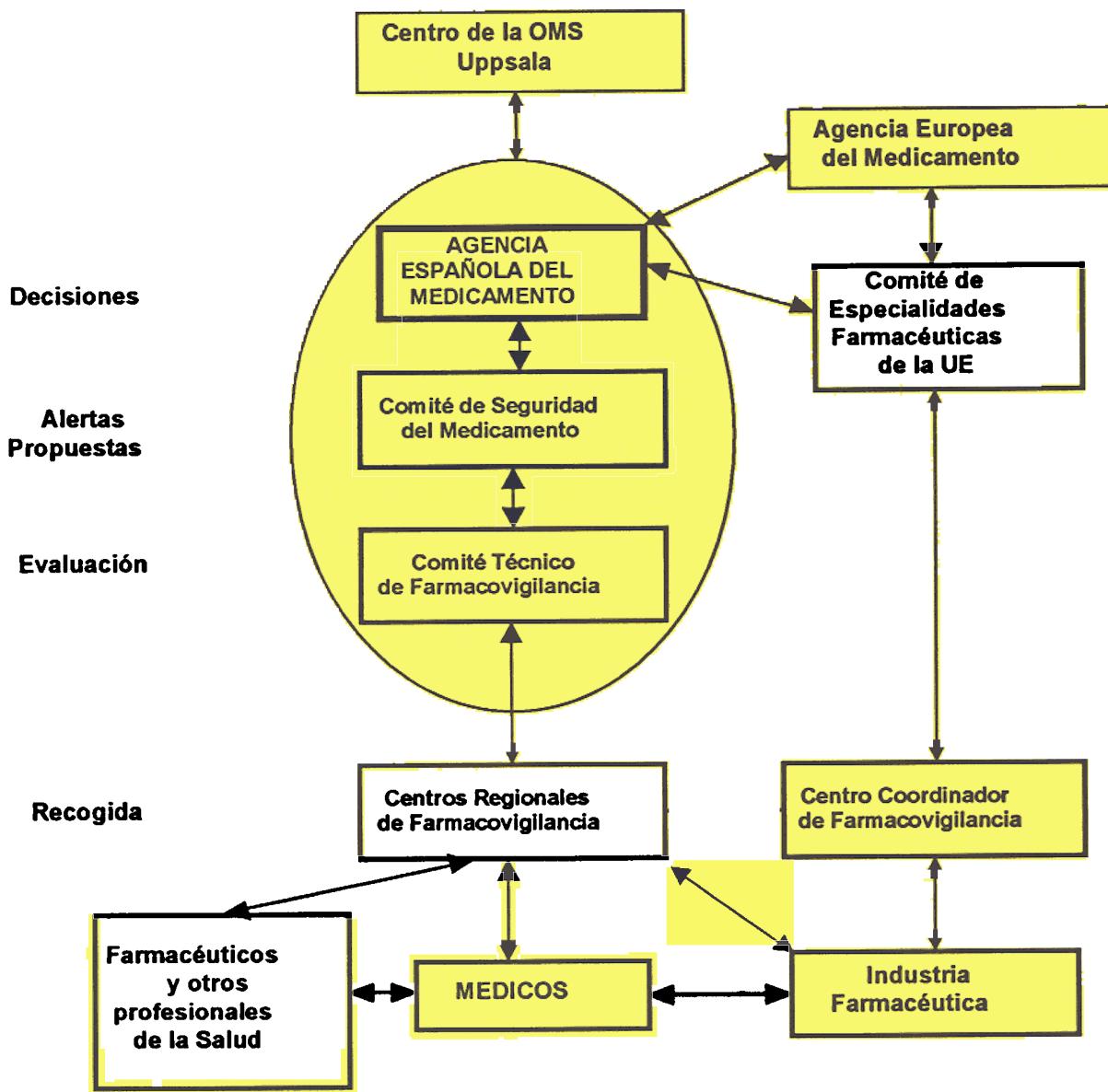
1º La página web de la Unidad. A lo largo del año no se ha producido la deseable puesta en marcha de la misma. No obstante, existe un diseño bastante elaborado de la página y se espera que el trabajo conjunto con la Subdirección de Informática en los Servicios Centrales de Osakidetza, de cuya competencia y responsabilidad depende, consigan que el próximo año se realice su puesta en red.

2º. Déficit de comunicación de reacciones adversas graves. Siendo uno de los objetivos principales de la farmacovigilancia la detección de efectos graves y persistiendo la importante infranotificación desde los servicios hospitalarios, puede ser útil, en los hospitales, poder utilizar herramientas como ExploGRD, que permiten a partir de los diagnósticos asignados a los pacientes al alta hospitalaria, la detección de aquellos relacionados con efectos adversos de los medicamentos. En dependencia de los oportunos permisos de las Direcciones Médicas de los Hospitales y de la disponibilidad en cada momento de becarios, la Unidad viene desarrollando estudios específicos que permiten la recogida complementaria de casos, que son codificados, evaluados e incorporados a la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

En el esquema adjunto puede observarse, de modo resumido, el flujo de la información recogida por la Unidad y los niveles de actividad, en relación con la misma, que se van realizando a lo largo del mismo.



EUSKAL HERRIKO FARMAKOZAINKETA ZENTRUA
CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAÍS VASCO





GASTO DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Costes de personal

El personal de la Unidad de Farmacovigilancia lo componen en este momento dos personas en jornada laboral completa, 1 médico farmacólogo clínico y una farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria, con categoría de FEA (interino) y una secretaría (a tiempo parcial) con categoría de auxiliar administrativa. Las retribuciones correspondientes a los mismos han sido

114.593,64€

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, etc.)	851,90€
Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc)	2.941,27€

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.)	39.925,46€
---	------------

TOTAL GASTADO	2002	151.312,27€
----------------------	-------------	--------------------



PRESENTACION DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

En abril de 2002 se inició una serie de visitas programadas (con la intervención de los farmacéuticos de atención primaria) a los Centros de Salud, para presentar los resultados del programa de tarjeta amarilla en nuestra CCAA, y con el objetivo de impulsar la notificación espontánea. La relación de visitas por meses ha sido la siguiente:

ABRIL

9	C.S. Mamariga
11	C.S. Portugalete
15	C.S. Amorebieta
16	C.S. San Vicente (Barakaldo)
17	C.S. Cruces
18	C.S. Gernika
25	C.S. Lekeitio

MAYO

9	C.S. Amurrio
22	C.S. Ondarroa
23	C.S. Elgoibar
31	C.S. Etxebarri

JUNIO

5	C.S. Indautxu
11	C.S. Markina
12	C.S. Karmelo (Bilbao)
18	C.S. San Adrián (Bilbao)

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITÉ TECNICO

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia (véase el esquema de la página 5) existe un Comité Técnico de Centros, del que forman parte técnicos del Ministerio de Sanidad y Consumo, del Centro Coordinador y un miembro (como mínimo) de cada uno de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

Durante el año 2002 se realizaron 5 reuniones (19 de febrero, 2 de abril, 2 de julio, 17 de septiembre y 24 de octubre), a las que acudieron los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia.

Algunos de los temas tratados a lo largo de estas reuniones han sido:

19 de febrero

- Información de la situación del proyecto del Real Decreto de Farmacovigilancia
- Información de los acuerdos tomados en el pleno del CSMH respecto a los estudios post-autorización.
- Notificaciones desde la Industria farmacéutica.

2 de abril

- Informe del Grupo de Trabajo “Indicadores del SEFV”
- Temas presentados por los Centros del SEFV

Hepatotoxicidad asociada por nimesulida: Revisión de las notificaciones comunicadas al SEFV. Centro de Castilla-La Mancha.

Hepatotoxicidad por nefazodona: Revisión de datos publicados. Centro de Castilla y León.



2 de julio

- Reunión Conjunta del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y Comités Técnicos del SEFV y de Inspección. Repercusiones de la entrada en vigor del Real Decreto 711/2002.

17 de septiembre

- Revisión del documento “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del SEFV” para adaptarlo al nuevo Real Decreto 711/2002.
- Revisión del documento “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria farmacéutica” para adaptarlo al nuevo Real Decreto 711/2002.
- Aprobación de un Grupo de Trabajo encargado de analizar los registros informatizados existentes en el SEFV y proponer un registro común.

24 de octubre. Reunión del Comité Técnico en Toledo

- Presentación de la IV Jornadas de Farmacovigilancia en Valencia.
- Temas presentados por los Centros del SEFV

Hiperfosfatemia asociada a laxantes osmóticos. Centro de Castilla-La Mancha.

Hepatotoxicidad asociada a té verde. Centro de Cataluña

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

La semana del 25 de febrero al 1 de marzo de 2002, se celebró el XIV Curso de Farmacovigilancia, curso teórico-práctico de 30 horas, al que asistieron 38 alumnos. La procedencia de los mismos fue diversa: 19 farmacéuticos de diferentes Centros Hospitalarios del Estado, 6 médicos de asistencia primaria de las comarcas, 2 farmacéuticos de la industria, 5 alumnos del programa de doctorado en Farmacología y 6 alumnos de la Facultad de Farmacia de la Universidad del País Vasco en prácticas tuteladas.



MONITORIZACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS EN EL HOSPITAL

Desde el inicio de la actividad de farmacovigilancia en el Hospital de Galdakao, se ha venido realizando un seguimiento intensivo de los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital de Galdakao, por causa de una reacción adversa a medicamentos, actividad que ha podido efectuarse cuando ha rotado un residente de farmacia hospitalaria. Adicionalmente, el Servicio de Farmacia del Hospital realiza, a partir de la unidad, una tarea diaria de detección de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que comunica a la Unidad de Farmacovigilancia para su verificación.

Además, durante el año 2002 se ha unido a lo anterior la utilización de la aplicación ExploGRD para la detección de los ingresos hospitalarios provocados por reacciones adversas a medicamentos, mediante el rastreo de los diagnósticos codificados en el informe de alta. Esta actividad, circunscrita al Hospital de Galdakao, podría ampliarse a los restantes hospitales de la red de Osakidetza, si se contara con las oportunas autorizaciones de acceso a sus correspondientes aplicaciones.

Estos programas intensivos complementan la información transmitida a través de la notificación espontánea, y permiten recabar información sobre algunas reacciones adversas asociadas a medicamentos que los profesionales sanitarios son más remisos a comunicar (hemorragias gastrointestinales, muertes, hipoglicemias, etc.), o que suponen una mayor complejidad documental. Tiene el inconveniente que, para su realización, se precisa la colaboración de personal ajeno al Centro (como es el caso ya citado de los residentes de farmacia hospitalaria), o de becarios (proyectos financiados).

ESTUDIO PROSPECTIVO DE REINGRESOS HOSPITALARIOS

A lo largo de año 2002 se ha continuado con el estudio de seguimiento de reingresos hospitalarios causados por medicamentos, que se inició en julio de 2001. En el año 2002 se han recogido un total de 71 casos de reingresos hospitalarios causados por medicamentos.



OTRAS ACTIVIDADES

Curso del Colegio Farmacéutico de Bizkaia “Información de medicamentos y manejo de fuentes bibliográficas”. 28 y 30 de mayo. Los técnicos de la Unidad colaboraron en la docencia en dicho curso.

El Departamento de Sanidad, a través del Director de Planificación y Ordenación Sanitaria solicitó la colaboración de la Unidad de Farmacovigilancia para atender a dos especialistas farmacéuticos kurdos que se encontraban en la CCAA merced a un convenio de colaboración con las autoridades de su país. Los días 16 y 17 de diciembre acudieron a la Unidad donde conocieron la actividad de farmacovigilancia y el funcionamiento del Sistema.

Como en años anteriores la Unidad de Farmacovigilancia ha colaborado en la docencia de los estudiantes (siete) de la Facultad de Farmacia durante su período de prácticas tuteladas en el Servicio de Farmacia. Los estudiantes, han pasado por la Unidad y han conocido y participado de su actividad, además de asistir al curso de farmacovigilancia.



INFORME DE RESULTADOS

1.- Señales de alerta

A) Icodextrina: peritonitis aséptica y retirada de lotes.

La alarma surgió del Centro Autonómico de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma de Madrid donde se recibieron varios casos de peritonitis aséptica asociados a la administración de Extraneal®, un agente osmótico que se utiliza para la diálisis peritoneal de pacientes con insuficiencia renal terminal. La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recibió inicialmente 1 notificación procedente del Hospital Txagorritxu de Vitoria. Conscientes de la presumible existencia de otros casos no notificados se contactó telefónicamente con todos los servicios de Nefrología de la CCAA. En respuesta se recibieron 6 notificaciones que se evaluaron e incorporaron a la base de datos.

El tema se trató en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, donde se evaluó el problema. Se observó un defecto inesperado en la calidad de la materia prima en el proceso de fabricación, detectándose en algunos lotes niveles elevados de peptidoglicano, lo que se supuso el origen del problema detectado.

La Agencia Española del Medicamento emitió una Comunicación sobre Riesgos de Medicamentos el 20 de mayo de 2002 disponiendo la retirada cautelar de los lotes de Extraneal® presuntamente implicados.

B) Epoetina alfa y eritroblastopenias

La administración subcutánea de epoetina alfa se ha relacionado con una mayor incidencia de eritroblastopenias (aplasia pura de células rojas) en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) tratados con el medicamento. En un principio, finales de 2001, se procedió a la modificación de la ficha técnica y se elaboró una nota



informativa recomendando que el producto fuese administrado por vía intravenosa en los pacientes con IRC, siempre que fuese posible. A lo largo de todo el año 2002 se ha tratado este tema en diversas sesiones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, que analizó los casos comunicados en España, entre ellos uno procedente de uno de los hospitales de nuestra Comunidad Autónoma, junto con la información existente a nivel mundial. Finalmente, la Agencia Española del Medicamento emitió una Comunicación sobre Riesgos de Medicamentos el 2 de diciembre de 2002 considerando necesario la contraindicación de la administración por vía subcutánea de la epoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica.

2.- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2002 se han recibido un total de 558 tarjetas amarillas, de las que se han anulado 3 por falta de datos mínimos exigidos por la O.M.S. para el programa de notificación (datos del paciente o del notificador) y después de no haber podido conseguir dicha información, a pesar de solicitarse expresamente al notificador. Por tanto se han validado 555 tarjetas amarillas.

Mediante la monitorización de los informes de alta debidos a reacciones adversas (Explor GRD) y al estudio prospectivo de reingresos hospitalarios, se han recogido 131 casos de iatrogenia medicamentosa.

La industria farmacéutica ha remitido un total de 24 notificaciones de las que se han anulado 3 por no considerar que se trataban de reacciones adversas. Por lo tanto, se han validado 21 notificaciones procedentes de la industria farmacéutica.

En total, durante el año 2002 se han computado 707 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. La descripción detallada de las mismas es la siguiente:

Distribución por territorios:

BIZKAIA	Tarjeta amarilla	270	38,2%
	Monitorización Hospital de Galdakao	131	18,5%
	Industria	7	
 ARABA	 Tarjeta amarilla	 88	 12,4%
	Industria	6	0,8%
 GIPUZKOA	 Tarjeta amarilla	 197	 27,9%
	Industria	8	
 Total	 	707	99,9%

Notificadores

A lo largo del año 2002 ha continuado la incorporación de nuevos profesionales sanitarios al programa de notificación espontánea. En la tabla siguiente se describen el total de notificadores y el número de los nuevos, agrupados por tipo de profesional sanitario, así como su evolución comparada durante los últimos años:

	1998		1999		2000		2001		2002	
	total	nuevos								
Médicos	173	48	224	90	226	89	288	69	200	72
Farmacéuticos	32	21	44	15	43	18	51	29	58	23
ATS/DUE	11	6	8	2	10	6	13	8	16	11
Total	216	75	276	107	279	111	352	106	274	106



En la tabla siguiente se presenta el número de tarjetas remitidas por notificador, pudiéndose comprobar el aumento en el número de notificadores que han remitido más de dos tarjetas amarillas.

<u>Tarjetas</u>	<u>1998</u>	<u>1999</u>	<u>2000</u>	<u>2001</u>	<u>2002</u>
1-2	190	225	179	205	212
3-5	17	33	41	35	40
>5	9	16	16	13	22

Distribución por procedencia de las tarjetas amarillas

Centros de Salud	301	54,2%
OSABIDE	13	
Otros centros de asistencia 1*	25	4,5%
Hospital de Galdakao*	73	13,2%
Otros Hospitales	87	15,7%
Oficinas de Farmacia	69	12,4%
Total	555	100%

*Exclusivamente se computan las tarjetas amarillas, excluyéndose la monitorización de informes al alta y el estudio prospectivo de reingresos hospitalarios.

Correspondencia

Todos los remitentes de tarjetas, y las notificaciones procedentes de la industria, han recibido contestación de acuse de recibo de su notificación. De las tarjetas amarillas recibidas, 122 (23%) precisaron información suplementaria (sobre todo acerca del desenlace de la reacción adversa, datos analíticos, etc.), que se pidió por escrito o telefónicamente. Además, se han remitido a los notificadores 84 informes (15% de las notificaciones) acompañando al acuse de recibo, acerca de las reacciones adversas



enviadas, en los que se amplían datos respecto a las mismas. Tal información había sido solicitada por el remitente de la tarjeta.

Conocimiento previo

Un aspecto importante en la evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos es el grado de conocimiento previo en la literatura de la asociación medicamento-efecto adverso. La existencia de un porcentaje alto de notificaciones sin descripción previa de la misma, puede ser un indicador de señales de alerta frente a nuevas reacciones, aún cuando lógicamente esta presunción ha de ser corroborada posteriormente. Como quiera que las notificaciones procedentes de hospital son, en general, conocidas, el análisis de este indicador se circunscribe a las tarjetas amarillas.

Con respecto al mismo, de las 555 tarjetas amarillas evaluadas, en 61 ocasiones (11%) la reacción no había sido descrita previamente en la literatura, y en 70 (12,6%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma, pero las fuentes de información habituales para los notificadores, Vademecum Medicom o Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, no contenían información en ninguno de los dos supuestos.

En la figura 3 se puede comprobar la evolución de este indicador a lo largo de los años, es decir el porcentaje de reacciones descritas, poco conocidas (casos) y desconocidas.

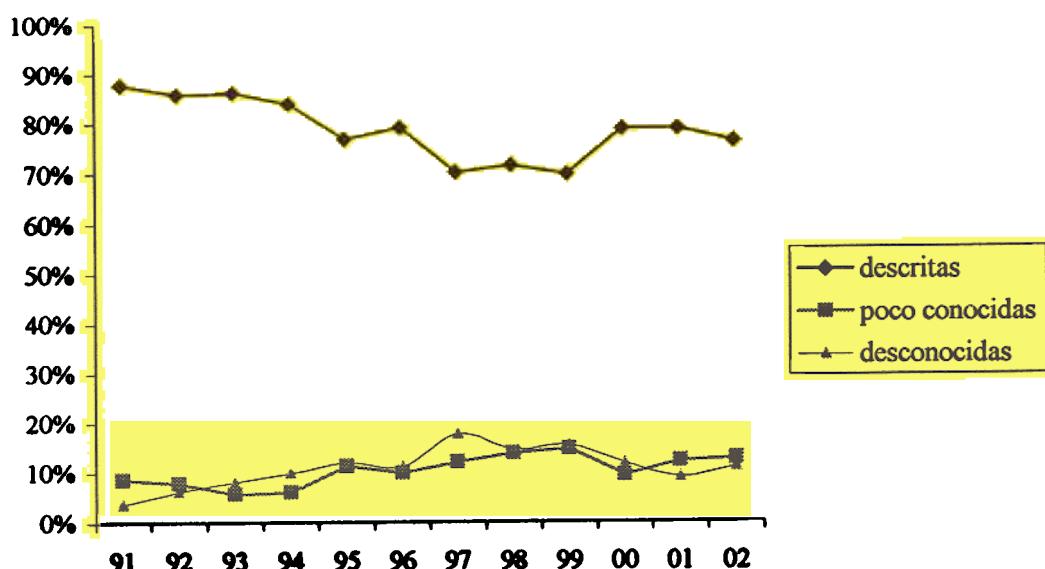


Figura 3. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas.



DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**707 notificaciones**), en términos de edad, sexo, demanda asistencial, tratamiento, desenlace, gravedad, órganos afectados, reacciones por aparatos, medicamentos notificados e indicación terapéutica.

Distribución por edad:

0-14	24	
15-29	55	7,7%
30-44	106	15,0%
45-59	151	21,3%
60-74	204	28,9%
> 75	140	19,8%
Desconocida	27	

Distribución por sexo

De las 707 notificaciones, 400 fueron mujeres, 302 hombres y 5 desconocidos. En la figura 2 se expresa esta distribución. Es de destacar que, tal y como sucede habitualmente, el porcentaje de notificaciones referido a mujeres es superior al de hombres.

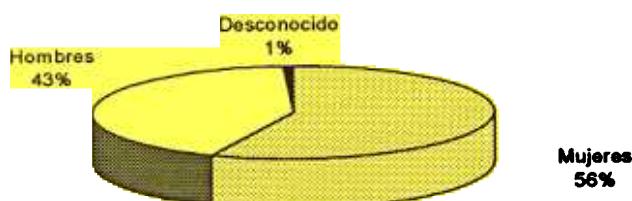


Figura 2. Distribución de las notificaciones del año 2002 por sexo.



Demanda asistencial

De las 707 notificaciones, 128 pacientes no necesitaron asistencia, 347 pacientes precisaron asistencia en consulta médica, en 155 casos se originó ingreso hospitalario, otros 34 casos debieron ser atendidos en urgencias de los hospitales y en 43 pacientes la reacción adversa se produjo durante su hospitalización produciendo el alargamiento de la estancia.

Tratamiento

Las reacciones adversas son cuadros clínicos que, como se señala en el apartado anterior, precisan asistencia sanitaria y por tanto tratamiento, además de obligar la mayoría de las veces a retirar el medicamento causante del efecto adverso. La descripción de los tratamientos, que precisaron los pacientes afectados, es la siguiente:

Desconocido o no precisaron	423	59,8%
Higiénico-dietético	9	1,3%
Farmacológico	248	35,1%
Tratamiento quirúrgico	4	0,6%
Terapia física (dialisis, rehabilitación)	6	0,8%
Transfusión de sangre	17	2,4%

Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 707 pacientes fue la siguiente:

Desconocido	49	6,9%
Recuperados	590	83,5%
Secuelas	5	0,7%
No recuperados	51	7,2%
Muerte (la r.a. pudo contribuir)	2	0,3%
Muerte (el fármaco pudo contribuir)	9	1,3%
Muerte. No relacionada con el fármaco	1	0,1%



Gravedad

De acuerdo con la clasificación de gravedad del Sistema Español de Farmacovigilancia, la distribución de las reacciones adversas fue:

Leve	432	61,1%
Moderada	224	31,7%
Grave	40	5,7%
Mortal	12	1,7%

Según la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en leves y graves*:

Leves	516	73%
Graves (incluye las 12 mortales)	191	27%

*Son reacciones adversas graves, cualquier reacción que:

- a) ocasione la muerte
- b) pueda poner en peligro la vida
- c) exija hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- d) ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente
- e) constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento
- f) cualquier otra que se considere importante desde el punto de vista médico.



Distribución de reacciones por órganos

La distribución de las reacciones adversas notificadas expresadas en porcentaje, %, clasificadas de acuerdo con el órgano afectado, se recoge en la gráfica siguiente:

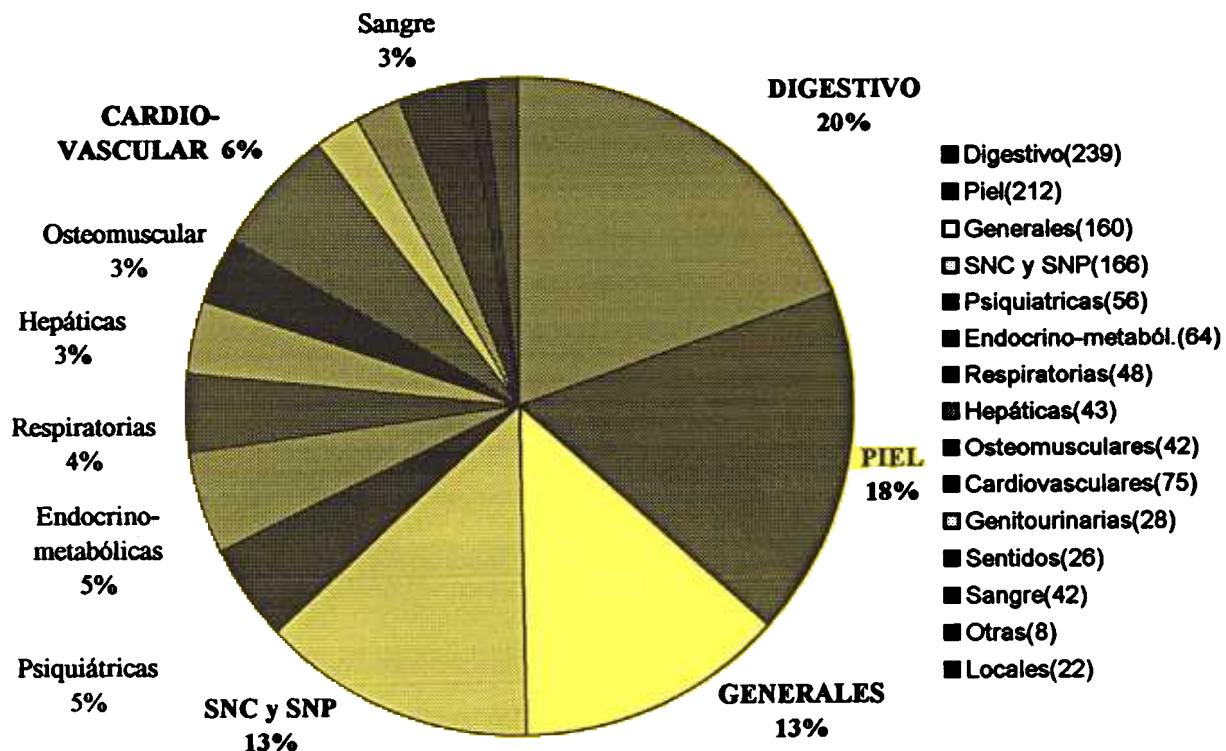


Figura 4: Distribución de las reacciones adversas del año 2002 por sistemas orgánicos, señalándose los que acumulan el mayor número: digestivo, piel, SNC y SNP, generales.

Las 707 notificaciones describían 1231 reacciones adversas. Nótese que una notificación puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.



Reacciones más notificadas

Las reacciones más numerosas en cada aparato o sistema han sido:

Aparato	Reacción	Frecuencia
Piel	Prurito	63
	Urticaria	55
	Erupción eritematosa	22
	Erupción cutánea	21
	Erupción maculosa	13
	Angioedema	10
Digestivo	Diarrea	43
	Naúseas	42
	Vómitos	35
	Dolor abdominal	33
	Dispepsia	11
	HGI	11
Sistema nervioso	Mareo	40
	Cefalea	30
	Vértigo	10
	Tremor	9
Psiquiátricas	Nerviosismo	9
	Somnolencia	9
	Anorexia	8
General	Malestar general	21
	Edema facial	18
	Astenia	15
	Fiebre	14
	Reacción anafiláctica	14
Músculo Esquelético	Mialgias	18
	Aumento CPK	11
	Rabdomiolisis	6
Riñon	Insuficiencia renal aguda	17
	Hiperpotasemia	12



Cardiovascular	Bradicardia	16
	Síncope	16
	Hipotensión	14
Respiratorio	Tos	16
	Disnea	12
	Faringitis	9
Hígado	Hepatitis	14

Medicamentos notificados

Se han notificado un total de 1.807 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 835 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

<u>Nº veces</u>	<u>Principio activo</u>
44	iopromida*
25	amoxicilina-clavulánico
14	acenocumarol
14	levofloxacino
12	espironolactona
11	digoxina
10	metamizol
10	enalapril
9	bupropion
8	celecoxib
8	metilprednisolona
7	diclofenaco/misoprostol
7	citarabina
7	icodextrina
7	alendronato
6	mirtazapina
5	rofecoxib
4	telitromicina

*Proceden del Servicio de Radiología del Hospital de Galdakao, donde se realiza una comunicación sistemática de los casos.



De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades (ATC) los medicamentos sospechosos fueron:

Digestivo (A)	44	5,3%
Sangre (B)	72	8,6%
Hipoplipemiantes	33	
Otros	39	
Cardiovasculares (C)	138	16,5%
Dermatológicos (D)	2	0,2%
Genitourinario (G)	12	1,4%
Hormonas (H)	26	3,1%
Antimicrobianos (J)	151	18,0%
Antibióticos	127	
Vacunas	24	
Antineoplásicos (L)	45	5,3%
Antirreumáticos y antiinflamatorios (M)	96	11,5%
Nervioso (N)	115	13,8%
Anotgésicos no opiáceos	27	
Anotgésicos opiáceos	10	
Otros	78	
Respiratorio (R)	35	4,2%
Organos de los sentidos (S)	5	0,6%
Varios (V)	94	11,3%
Fitoterapia	7	
Otros	87	
Total	835	99,9%



Indicación terapéutica

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) se han clasificado las indicaciones de los medicamentos sospechosos. Entre las 835 indicaciones las más frecuentes fueron:

Aparato Cardiocirculatorio

Hipertensión	74
Fibrilación auricular	17
Depresión	23
Hipercolesterolemia	21

Aparato músculo-esquelético

Artritis reumatoide	16
Lumbago	13

Sangre

Linfoma maligno	16
Leucemia linfoide aguda	10
Urticaria	12
Tabaquismo	12
Diabetes	11
Resfriado común	10
Desconocidas	170

3.-Producción científica

Durante el año 2002, como producto de su actividad la Unidad de Farmacovigilancia ha colaborado en la redacción del capítulo "Farmacovigilancia" en el libro Farmacia Hospitalaria y en el boletín de Salud Pública del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Ambas colaboraciones se adjuntan en el anexo I.



Además, la Unidad de Farmacovigilancia ha estado presente en los medios científicos a través de las comunicaciones a congresos que se adjuntan en el anexo II.

Capítulo 2.10 de la 3^a edición del libro “Farmacia Hospitalaria”. Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. En: Bonal J, Dominguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E eds. Farmacia Hospitalaria. Madrid: Doyma, 2002. p. 575-598.

Aguirre C. Notificación de sospechas de acontecimientos adversos tras la vacunación. Salud Pública, 2002; N°12:12-13.

Asistencia y comunicaciones a Congresos:

Ponencia. III Jornadas de Farmacovigilancia. Toledo, octubre 2002. Aguirre C. Utilización del CMDB hospitalario como fuente de información en farmacovigilancia.

Comunicación Poster. III Jornadas de Farmacovigilancia. Toledo, octubre 2002. Ruiz B, Aguirre C, García M, Rodriguez-Sasiain JM. Reingresos hospitalarios causados por reacciones adversas a medicamentos.

Comunicación Poster. XVIII Congreso Nacional de Farmacología Clínica. Pamplona, octubre 2002. Arias MA, Ruiz B, García M, Rodriguez-Sasiain JM, Aguirre C. Detección de reacciones adversas a medicamentos en el hospital a través de registros informatizados. Rev Med Univ Navarra 2002; 3: 7-8.

Comunicación Poster. XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Barcelona, Septiembre 2002. García M, Ruiz B, Aguirre C, Rodriguez-Sasiain JM. Interacción del disulfiram en el metabolismo de la fenitoína. Un caso de ingreso hospitalario. Farm Hosp 2002, 26:129-130.



4. Consultas telefónicas

Tal y como se señalaba en la introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas a través del teléfono. Durante el año se han realizado 128 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge la distribución de consultas a lo largo de los últimos 8 años:

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Consultas	110	117	120	133	132	118	110	128

En cuanto al origen del profesional que realizó la consulta:

Médicos	67	52,3%
Farmacéuticos	44	34,4%
ATS	4	3,1%
Otros	13	10,2%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	75	58,6%
Farmacoterapéuticas	26	20,3%
Información general	12	9,4%
Varios	15	11,7%

La procedencia de ellas fue la siguiente:

Bizkaia	89	69,5%
Gipuzkoa	17	13,3%
Araba	16	12,5%
Otros	6	4,7%

Estas consultas recibieron contestación en el día por vía telefónica; además, la respuesta se complementó posteriormente con un envío de información escrita, en general con citas bibliográficas.

ANEXOS

ANEXO I

**-Capítulo 2.10 Farmacovigilancia de la 3^a edición del libro
“Farmacia Hospitalaria”.**

Farmacia hospitalaria

3^a edición



2.10. Farmacovigilancia

J. M. RODRÍGUEZ

C. AGUIRRE

M. GARCÍA

R. PALOP

1. INTRODUCCIÓN

Existen actividades propias de la Farmacia Hospitalaria que han ido adquiriendo progresiva importancia en los últimos veinte años (por ejemplo, la atención farmacéutica proporcionada a pacientes externos), pero resulta curioso que precisamente la Farmacovigilancia, una actividad eminentemente clínica, haya interesado relativamente poco a los practicantes de esta especialidad, que se ha desarrollado en dicho periodo de tiempo clara y definitivamente orientada hacia el paciente.

Cuando a comienzos de la década de los 80 (lo que representa una eternidad, observando el progreso y evolución que han tenido las actividades farmacéuticas desde entonces) inicia su desarrollo el Sistema Español de Farmacovigilancia, no existían muchos motivos para el optimismo en relación con la posible participación de los farmacéuticos en tales actividades: las mismas parecían reservadas a médicos. Sin embargo, la FEFH promueve la participación de los farmacéuticos de hospital mediante la realización de

unos talleres de Farmacovigilancia realizados en 1987 titulados *Farmacovigilancia en los hospitales*. Estos talleres fueron seguidos del compromiso de la FEFH con la Farmacovigilancia con la firma de dos convenios con el Ministerio de Sanidad y Consumo, el primero de ellos en 1989 y posteriormente un segundo convenio en 1993. Entre tanto, la Farmacovigilancia es una actividad incluida en todas las actividades de la FEFH, que culminan en 1993 con la creación de unas becas para estancias en el Centro Coordinador de Farmacovigilancia y que se mantienen en la actualidad. Es de destacar que, a partir de 1992, la FEFH promueve un curso sobre Farmacovigilancia en cada una de las zonas en la que se organiza aquélla, con la participación de los centros autonómicos de Farmacovigilancia, impartiendo un total de ocho cursos. Así como la convocatoria ese mismo año del premio de *Farmacovigilancia*. La actividad en materia de Farmacovigilancia que los farmacéuticos de hospital han realizado en estos años hasta el año 1998 fue publicada en la revista *Farmacia Hospitalaria*, vol. 23 nº 3, en la que se describen 2.550 tarjetas amarillas.

Con posterioridad, las regulaciones legales (estatales o autonómicas) que se han venido publicando sobre Farmacovigilancia, o incluso de la farmacia de modo más general, han recogido no solamente el *derecho* que asiste a cualquier profesional sanitario para notificar reacciones adversas causadas por medicamentos, sino el *deber* existente de notificarlas. La participación de los farmacéuticos en dichas tareas quedaba, de este modo, totalmente garantizada.

Sin embargo, si se estudian las Memorias anuales de los Centros autonómicos de Farmacovigilancia, inmediatamente salta a la vista que, de forma bastante universal, el grueso de las notificaciones recibidas proviene de la asistencia primaria. El facultativo hospitalario (médico o farmacéutico) tiene menos tendencia a notificar que el de primaria; a la vista de tales datos (y lo que ellos representan), cabe preguntarse si, al menos, sus notificaciones son de mejor calidad (o de mayor interés para el sistema) que las de asistencia primaria.

Porque el potencial notificador debe preguntarse: ¿qué tipo de reacciones adversas busca, sobre todo, la red internacional de la que el sistema español forma parte? La respuesta es clara: aquellas que han desencadenado la muerte del paciente; del mismo modo, aquellas que le han motivado ingreso hospitalario, o que han puesto en peligro su vida; asimismo, aquellas no descritas antes y, finalmente, las producidas por medicamentos de reciente comercialización. El centro de la diana, a la vista de dichas demandas, se encuentra, la mayor parte de las veces en el hospital, pero los clínicos hospitalarios, al parecer, se encuentran demasiado ocupados como para cumplimentar una tarjeta amarilla, actividad que no parece tan complicada en tiempos de la receta electrónica o de la historia clínica informatizada.

Hay que pensar que existe otra explicación, o tal vez un conjunto de circunstancias que han llevado a una aparente desidia por parte de los farmacéuticos hospitalarios en dicho campo. Recientemente, C. Pla-nells¹⁰ abundaba en el mismo planteamiento, denunciando una situación que consideraba incomprendible: señalaba que apenas existen unidades activas en el campo de la Farmacovigilancia en los Servicios de Farmacia españoles; ni tampoco Manuales de Procedimiento al respecto; ni tan siquiera se produce una rotación de residentes por los Centros Autonómicos (parece que habiéndose incrementado en un año el

periodo formativo de los FIR, dicha estancia de, al menos, tres meses debiera ser considerada obligatoria). Finalmente, la autora señalaba que en muy pocas Memorias anuales de los Servicios de Farmacia Hospitalaria se menciona el número de notificaciones enviadas.

Abundando en dicha información, puede constatarse analizando la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) que la misma contiene, en los doce años que van desde 1989 al 2001 (octubre), un total de 4.204 notificaciones procedentes explícitamente de Servicios de Farmacia Hospitalaria. Actualmente todas las Comunidades Autónomas han creado sus Centros, algunos de los cuales son muy activos en la comunicación con los profesionales sanitarios, por lo que en modo alguno puede argumentarse desconocimiento para justificar la escasa participación existente. En efecto: los Servicios de Farmacia ¿tan sólo pueden detectar un total de 350 reacciones anuales, casi *una* por hospital? Conviene en tal sentido tener en cuenta que de acuerdo con un estudio recientemente publicado por Lacoste-Roussillon et al¹², cada facultativo de *primaria* observa, al menos, 2,6 *reacciones adversas graves* cada año, siendo lícito preguntarse si se está llevando a cabo alguna actividad que trate de recogerlas donde se producen o registran: el hospital y su entorno.

Adicionalmente, los mismos datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) indican que de las 4.204 notificaciones 721 fueron *graves*, casi 60 cada año, bastante menos de una sola por hospital, información que contrasta fuertemente con los datos de Lacoste-Roussillon. O acerca de que 93 fueron mortales (menos de 8 anuales). De dichas reacciones, 428 referían a asociaciones fármaco-reacción adversa que no habían sido descritas antes.

No puede afirmarse que el grado de participación que tiene la farmacia hospitalaria en las actividades de Farmacovigilancia sea, ni tan siquiera, aceptable; sobre todo si se tiene en cuenta el enorme potencial informativo que poseen los Servicios de Farmacia hospitalarios, a través de procesos pasivos de obtención de datos (por ejemplo, la unidad informática *on line*), o también a través de procedimientos activos de búsqueda (algunos de los cuales se describirán más adelante) o mediante procesos mixtos.

En las siguientes páginas se exponen algunos procedimientos, a través de los cuales es posible detectar sospechas de reacciones adversas, y que además son

potencialmente útiles para los Servicios de Farmacia hospitalaria. Dado que existe un capítulo en esta obra que, específicamente, versa sobre farmacoepidemiología, aquellos procedimientos en los que se utilicen herramientas epidemiológicas se describirán con bastante menos extensión que otros que no las empleen, para evitar reiteraciones.

Sin embargo, cualquiera de ellos, adaptado a las características de cada centro o en función de las actividades que se realicen, permite obtener un rendimiento (en términos de detección de reacciones adversas) que seguramente resultará muy superior (varios cientos de veces superior) al de la pasada década, no simplemente recogiendo un gran número de reacciones sino, asimismo, recopilando datos de gran calidad, donde ya se ha citado antes cuál es el tipo de información que se busca: reacciones graves, desconocidas o por medicamentos de comercialización reciente. En este sentido debe también tenerse en cuenta que la llegada de nuevos conceptos farmacoterapéuticos, como los anticuerpos monoclonales, o la comercialización de moléculas innovadoras en la terapia de enfermedades crónicas coloca, una vez más, a los Servicios de Farmacia en el centro del proceso y sería lamentable que la oportunidad de intervenir activamente se perdiese.

El proceso de recogida de datos funciona y resulta muy rentable en términos de salud: los ejemplos de la retirada del mercado de algunos fármacos (Tabla 1) es un paradigma de que merece la pena colaborar con el sistema de Farmacovigilancia y ser solidario con los pacientes que aún no han recibido el medicamento, di-

ficultando así que puedan sufrir una reacción adversa en el futuro. El establecimiento de sistemas de prevención de reacciones adversas, que quizás resulta el enfoque más positivamente rentable, conviene plantearlo en los Servicios de Farmacia hospitalaria como un corolario de la actividad farmacéutica en general, donde la intervención creciente del farmacéutico en las actividades de farmacoterapia tiene como objetivo su optimización. La misma debe entenderse no únicamente como un intento de participar en la curación del enfermo, sino de una forma más integral, logrando una mayor rentabilidad de la terapia en términos mixtos de eficacia y seguridad.

Pero no cabe hablar de seguridad si no se conoce el perfil de reacciones adversas de los medicamentos, sobre todo de los nuevos, en el medio autóctono; los ejemplos que se aportan en este capítulo (ebrotidina y cerivastatina) muestran la enorme potencialidad que tiene la actividad de Farmacovigilancia, que bastantes veces consiste en tener los ojos abiertos ante señales que se producen continuamente en el hospital.

Del mismo modo, el conocimiento exacto del perfil de seguridad en los pacientes de nuestro medio permite no tener que mirar hacia otros países a la hora de establecer el mismo, partiendo de datos propios, del mismo modo que se emplean los enfoques bayesianos en farmacocinética clínica. Pero, una vez más, dicho planteamiento es impensable con una intervención tan escasa de los farmacéuticos hospitalarios, quienes tienen una importante responsabilidad en dicho campo.

2 FARMACOVIGILANCIA

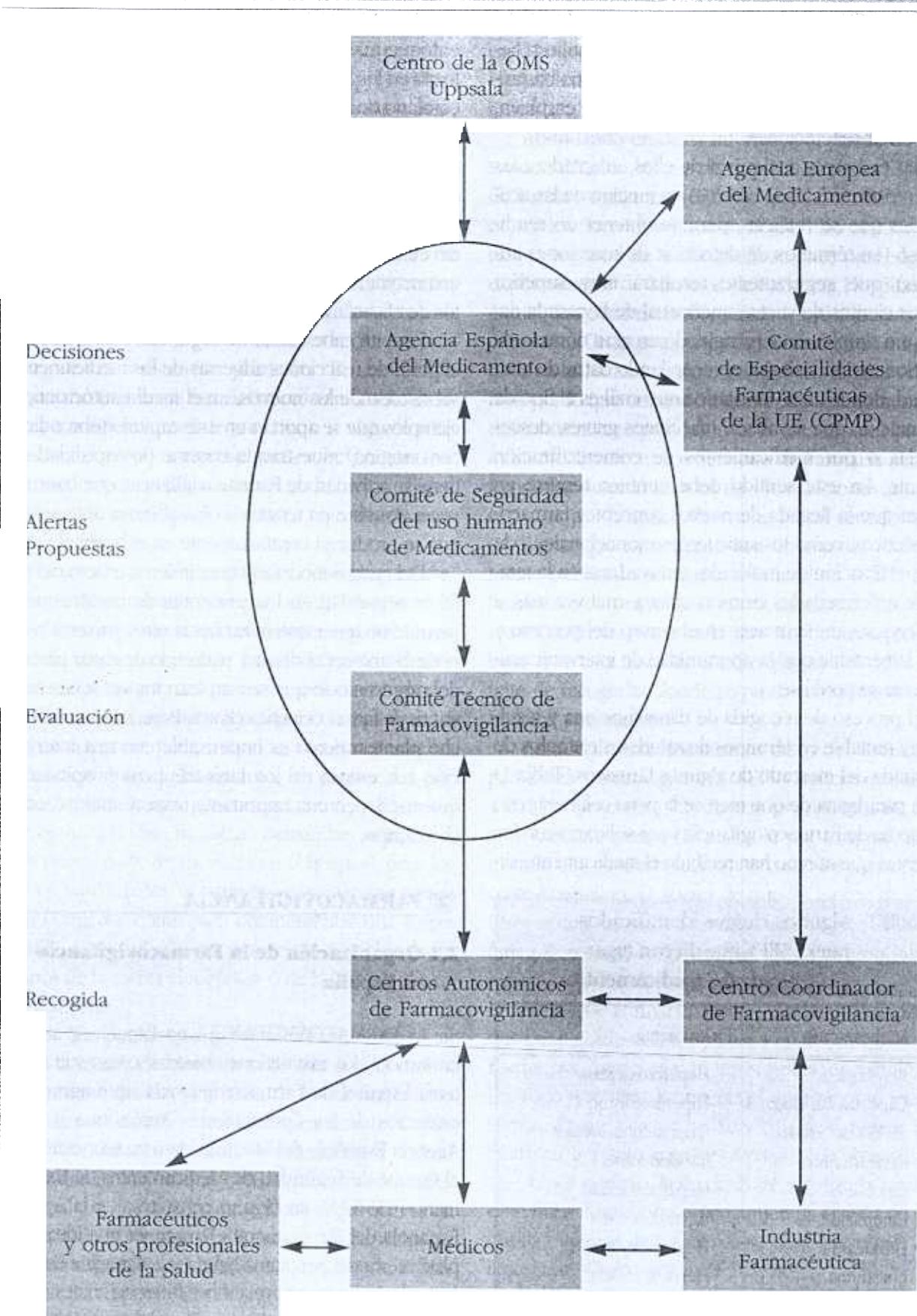
2.1 Organización de la Farmacovigilancia en España

La FARMACOVIGILANCIA en España se articula en torno a dos instituciones básicas, como son el Sistema Español de Farmacovigilancia (que agrupa los esfuerzos de las Comunidades Autónomas y de la Agencia Española del Medicamento en esta materia) y el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH), un órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento. Para tener una idea completa acerca del panorama habría que agregar a estos resortes las variadas proyecciones internacionales que la Farmacovigilancia realiza en España, en especial el ámbito europeo (Figura 1).

Tabla 1. Algunos riesgos identificados por el SEFV que dieron lugar a la retirada del medicamento.

Medicamento	Problema
Bendazaco	Hepatotoxicidad
Cápsulas Dr. Bogas®	Hipertiroidismo
BIOSTAR® crema	Quemaduras locales
Cerivastatina	Rabdomiolisis
Cincofeno	Hepatotoxicidad
Cinepazida	Agranulocitosis
Droxicam	Hepatotoxicidad
Ebrotidina	Hepatotoxicidad
Glafenina	Hipersensibilidad
Gangliósidos	Síndrome Guillain-Barré

Figura 1. Organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia.



El Comité de Seguridad de medicamentos de Uso Humano es un órgano colegiado, que asesora a la Agencia Española del Medicamento (AEM) en materia de seguridad de medicamentos. Está formado por 15 vocales: 3 por razón del cargo (Director y Subdirectores Generales de Evaluación y Seguridad de la Agencia Española del Medicamento), 6 nombrados por las administraciones sanitarias de las Comunidades Autónomas y 6 de libre designación. En su seno se evalúan los problemas de seguridad que surgen con los medicamentos comercializados, proponiendo medidas encaminadas a reducir el riesgo detectado. Para cada uno de los temas se designa a un ponente, (experto que puede ser miembro del Comité o ajeno al mismo), quien elabora un informe de evaluación que expone en el seno del Comité para su discusión.

Tal como establece el Estatuto de la AEM, cuando el Comité recomienda que se lleve a cabo una modificación sustancial, revocación o suspensión de la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica, es competencia de la Secretaría el informar de oficio al laboratorio farmacéutico interesado sobre su derecho a audiencia ante el Comité. En caso de que el laboratorio farmacéutico desee ejercer este derecho es convocado a la reunión del Comité, en la que debe realizar una exposición oral sobre el asunto objeto de debate.

Los acuerdos que se hayan alcanzado en el seno del Comité, una vez adoptados por la dirección de la Agencia Española del Medicamento, se notifican por escrito a los laboratorios farmacéuticos afectados para su ejecución.

Además de la evaluación de la relación beneficio-riesgo de medicamentos motivada por problemas de seguridad, el Comité tiene otras funciones entre las que pueden citarse proponer estudios e investigaciones en materia de Farmacovigilancia, colaborar en la coordinación, planificación y desarrollo del Sistema Español de Farmacovigilancia y en la evaluación de estudios post-autorización y prestar asesoramiento técnico a los representantes de la AEM que asisten a los grupos de trabajo y reuniones de la Unión Europea sobre asuntos de FARMACOVIGILANCIA.

2.2. El Sistema español de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia integra las actividades que las Administraciones Sanitarias realizan en España para recoger y elaborar información sobre reacciones adversas a los medicamentos. Se coordina por el Ministerio de Sanidad y Consumo,

a través de la Agencia Española del Medicamento (AEM).

El SEFV se organiza mediante centros, ubicados en cada una de las 17 Comunidades Autónomas, de cada una de las cuales dependen orgánicamente. Desde los primeros pasos, dados en los años 80, ha sido en 1999 cuando finalmente se ha completado el SEFV. Todos los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV) integran el Comité Técnico de Farmacovigilancia, foro de discusión científica sobre nuevas señales, aspectos metodológicos, etc. La coordinación se realiza a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM.

Desde 1990 se puso en marcha una base de datos central, denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), con acceso telemático desde cada centro. Permite acumular la información que se notifica, una vez evaluada y codificada. Toda la información es accesible en línea, desde cada Centro de Farmacovigilancia.

Los Laboratorios farmacéuticos, cumpliendo las normativas europeas y españolas sobre Farmacovigilancia, notifican las sospechas de reacción adversa (RAM) que reciben de los profesionales sanitarios, de la literatura científica y de los estudios que se realicen. Si la RAM cumple los requisitos como reacción adversa "grave", se notifica en un plazo máximo de 15 días a la AEM. Su incorporación, aunque tardía, es en la actualidad relevante; así, durante 1998 y 1999, su participación ha superado el 10% del total de notificaciones recibidas en el SEFV, que fueron alrededor de unas 6.000 anuales.

Los CAFV centran su actividad en la interlocución con los profesionales sanitarios de su correspondiente área. Este acercamiento al profesional de la salud es el que justifica el mayor atractivo de este sistema descentralizado.

La actividad principal de los CAFV consiste en proporcionar a los profesionales sanitarios los medios para notificar las sospechas de RAM, y en crear el ambiente científico apropiado para conseguir su colaboración en la identificación de nuevas reacciones adversas. Los centros editan y distribuyen los formularios de notificación, llamados "tarjetas amarillas". Estos formularios, con franqueo en destino, facilitan a los profesionales sanitarios la notificación de sospechas de RAM a medicamentos. Hoy en día, los CAFV también ofrecen (entre otros servicios) números de teléfono, de fax, direcciones de correo electrónico, o páginas en Internet con el fin de facilitar la notificación.

Los Centros publican boletines periódicos, con información sobre Farmacovigilancia, reacciones adversas y divulgan las decisiones reguladoras tomadas por motivos de seguridad. Se trata de una información de retorno, que intenta mejorar día a día el conocimiento y la formación de los profesionales de la salud que manejan los medicamentos. Los Centros también organizan, colaboran y participan en cursos, conferencias, sesiones, etc., sobre Farmacovigilancia que se llevan a cabo en universidades, centros de salud, hospitales, asociaciones científicas y colegios profesionales.

De forma resumida, en este periodo de más de 15 años de actividad del SEFV, hasta septiembre de 2001, se ha recogido un total de 65.122 notificaciones de sospechas de RAM (Figura 2). Contienen información sobre 116.349 sospechas de reacciones adversas, asociadas con un número total de 78.782 fármacos sospechosos. Un 63% de las RAM han sido evaluadas como "leves", un 28% como "moderadas", un 8% se han valorado como "graves" y el 1% restante han sido "mortales". Del número total de notificaciones, un 70% se han notificado por médicos generalistas; un 20% ha sido por médicos de otras especialidades; un 9% por farmacéuticos y el 1% restante se ha notificado por personal de enfermería. En cuanto al nivel asistencial,

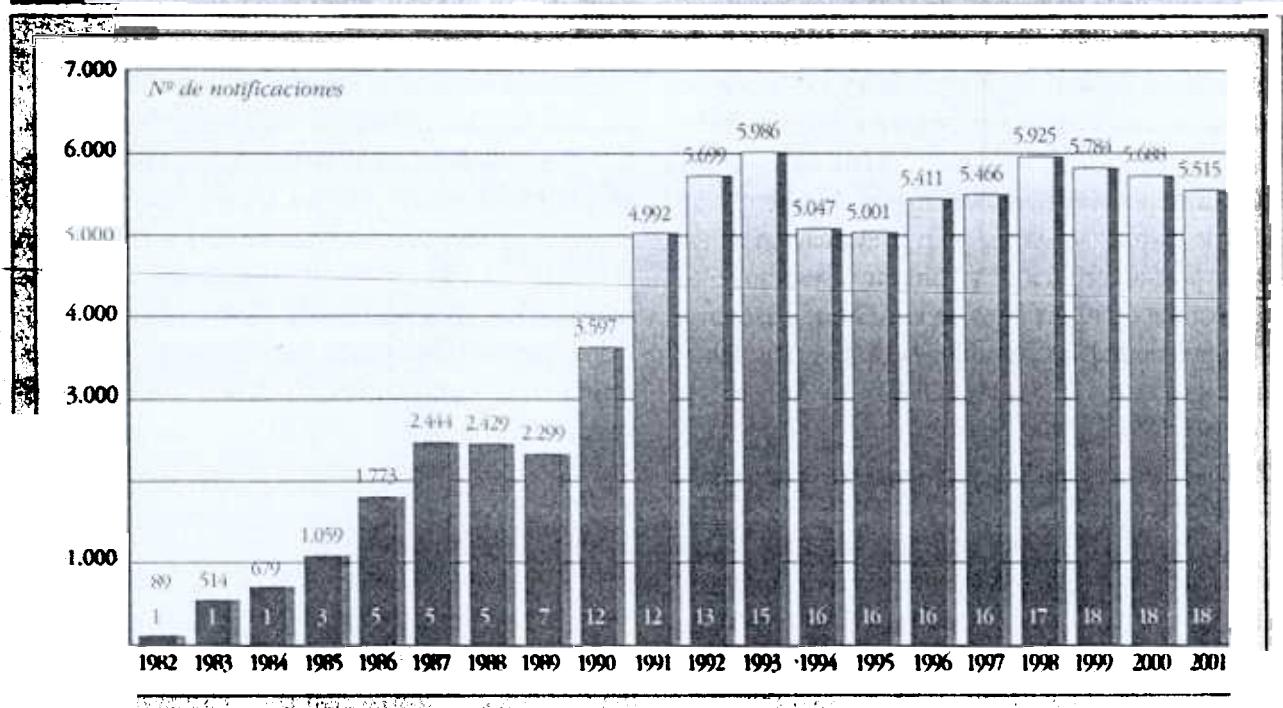
un 65% han tenido origen extrahospitalario y el resto 35% ha sido intrahospitalario.

Como resultado de las actividades de Farmacovigilancia llevadas a cabo en España, más adelante en el apartado 3.1 se describen los principales problemas de seguridad de medicamentos (aquellos que llevaron a la retirada) en los que la información remitida por los profesionales sanitarios a través del SEFV, mediante la tarjeta amarilla, fue determinante de la alerta.

2.3. La integración internacional

España, como miembro de la Unión Europea, debe hacer partícipe a los demás Estados miembros de todos aquellos problemas de seguridad relacionados con medicamentos en los que pueda verse involucrado al menos otro país de la Unión. Existen foros de discusión (el *Pharmacovigilance Working Party*, constituido por expertos en Farmacovigilancia de todas las agencias reguladoras nacionales), y el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la UE (*Committee of Proprietary Medicinal Products*, CPMP), al que reporta el primero, y en el que se adoptan las decisiones de alcance comunitario, los procedimientos elaborados para tal finalidad y se viene desarrollando un marco legal cada vez más preciso (la persona in-

Figura 2. Evolución anual del número de notificaciones al SEFV 1982-2001 (octubre). En el interior de cada columna se indica el número de Centros de Farmacovigilancia existentes.



teresada puede consultar las referencias citadas en la bibliografía¹⁹.

Además, España forma también parte del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, junto a otros 55 países, y como tal envía periódicamente todas las notificaciones de reacciones adversas detectadas en nuestro país (e incluidas en la base de datos FEDRA) a la base de datos informatizada de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala.

2.4. Generación de una alerta.

Ejemplos: ebrotidina y cerivastatina

Alerta o señal se define como "información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentaba de forma incompleta". Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información⁽¹⁾. Las señales de alarma surgen de la acumulación, en número mayor al esperado, de notificaciones espontáneas sobre algún medicamento o problema concreto, y también de la aparición de fenómenos nuevos o graves. Para detectar estas circunstancias, la información contenida en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia es evaluada periódicamente por los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia con el fin de identificar, de forma precoz, posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos (generación de señales de alerta). Dichas señales son discutidas en las reuniones del Comité Técnico de Farmacovigilancia, donde también se debe valorar la pertinencia de proponerlas, como asunto para discusión, en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Cuando un Centro Autonómico de Farmacovigilancia considera que la señal que ha generado constituye un problema inminente de salud pública, debe ponerlo en conocimiento inmediato de todos los Centros Autonómicos y de la Agencia Española del Medicamento (AEM) a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.

A continuación se describen dos casos que resultan ejemplares de cómo la generación de una señal o alerta debido a notificaciones espontáneas al Sistema Español de Farmacovigilancia llevó a la retirada de dos medicamentos: *ebrotidina* y *cerivastatina*.

Ebrotidina

La *ebrotidina* (Ebrocit)[®] es un antagonista de los receptores H2, con propiedades antisecretoras (como el resto de antiH2) y citoprotectoras. Fue autorizado para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. La suspensión de su comercialización fue debido a una posible asociación con casos de hepatitis grave.

La sospecha se suscitó a partir de la notificación al Centro de Farmacovigilancia de Andalucía (CFA) de una agrupación temporo espacial (*cluster*) de 4 casos de hepatitis, posiblemente asociada a ebrotidina, procedentes de un mismo hospital. Al tratarse de una reacción adversa a medicamentos (RAM) grave (ingreso hospitalario) y desconocida, y ante la posibilidad de que fuera producida por un medicamento de reciente comercialización, dicho Centro analizó la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia, observando que a fecha de 4-mayo-98 la proporción de RAM de naturaleza hepática notificadas para ebrotidina era del 83% (15/18 TA) mientras que la proporción de RAM hepáticas para cimetidina, ranitidina y famotidina era del 5%⁽²⁾.

Estos datos, junto a un análisis descriptivo de los primeros 15 casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia fueron presentados por el CFA al Comité Técnico del SEFV, donde se planteó la potencial trascendencia sanitaria del tema como *posible nueva señal*.

Desde entonces, la aparición progresiva de más notificaciones fue reforzando la sospecha inicial, bien por parte de las notificaciones espontáneas procedentes de diferentes Centros de Farmacovigilancia de Comunidades Autónomas, así como por los 9 casos recogidos gracias al registro sistemático de RAM hepáticas asociadas a medicamentos que lleva a cabo el Grupo Andaluz para el Estudio de la Hepatotoxicidad.

En 22 casos se dispuso de la suficiente información para poder clasificar el tipo de lesión hepática: hepatocelular (o citolítico) 13 (59%); colestásico 4 (18%) y mixto en 5 (23%). En cuanto a los fármacos sospechosos: ebrotidina 9 (33%); ebrotidina + antiinflamatorios no esteroideos (AINE) 3 (11%); ebrotidina + AINE + otros fármacos 11 (41%) y ebrotidina + otros fármacos no AINE 4 (15%). La mayoría fueron graves, pues en 21 casos (78%) la RAM motivó ingreso hospitalario y el resto precisó asistencia extrahospitalaria.

Con carácter extraordinario se reunió el Comité Permanente de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (actualmente llamado Comité de Seguridad de

Medicamentos de Uso Humano) para evaluar el problema y el propio laboratorio fabricante, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, decidieron la suspensión de comercialización de la especialidad Ebrocit®, “debido a las notificaciones al SEFV de sospechas de posibles reacciones adversas de tipo hepático en tratamientos prolongados y administrado conjuntamente con AINE, aunque no se ha demostrado totalmente la imputabilidad del producto en los mismos”.

Cerivastatina

La *cerivastatina* es un hipolipemiantre, inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima que cataliza el paso limitante en la síntesis del colesterol. Fue comercializada para el “tratamiento de la hipercolesterolemia primaria en pacientes que no responden adecuadamente a una dieta apropiada”. La suspensión de la comercialización fue debida a casos de rabdomiolisis, especialmente cuando fue utilizada en asociación con gemfibrozilo.

El Centro de Farmacovigilancia de Andalucía, a raíz de un caso recibido, “revisó las notificaciones existentes en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia y detectó (inicialmente) 34 casos de rabdomiolisis asociados a cerivastatina. En el 65% de los casos, el paciente estaba en tratamiento concomitante con gemfibrozilo”* y lo puso en conocimiento de la Agencia Española del Medicamento, la cual en una nota informativa de Comunicación sobre riesgos de medicamentos señalaba: “Aunque la rabdomiolisis es una reacción adversa bien conocida, que aparece asociada al uso de las estatinas, el número de rabdomiolisis recogidas en España a través de la notificación espontánea para cerivastatina es superior al recogido para otras estatinas. El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos están actualmente evaluando si esto se debe a un mayor riesgo de rabdomiolisis asociado a cerivastatina”. Además añadía que “la cerivas-

tina no debe utilizarse en combinación con gemfibrozilo, ya que esta asociación aumenta el riesgo de rabdomiolisis”, y que “se deberá tener especial cuidado cuando se administre junto con medicamentos que inhiben la isoenzima 3A4 del citocromo P450” e ir: “aumentando gradualmente la dosis diaria no superando la dosis máxima diaria (0,4 mg)”**.

La Agencia Española del Medicamento (AEM) emitió un segunda Comunicación sobre riesgos de medicamentos afirmando: “en el marco de un procedimiento coordinado con el resto de Autoridades Reguladoras de los Estados Miembros de la Unión Europea, ha procedido a modificar de forma urgente la información incluida en las fichas técnicas y prospectos de las especialidades farmacéuticas formuladas con cerivastatina. Se incluye como contraindicación absoluta la administración concomitante de cerivastatina y gemfibrozilo”***.

Finalmente la AEM, a solicitud del laboratorio farmacéutico Bayer, suspendió temporalmente la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen el principio activo cerivastatina, señalándose en un nueva nota de Comunicación de riesgos****: “el motivo radica en que, a pesar de las precauciones adoptadas por las autoridades sanitarias de los diferentes países en que se comercializa cerivastatina, se sigue detectando el uso asociado de cerivastatina y gemfibrozilo. La asociación de estos dos principios activos aumenta el riesgo de rabdomiolisis, trastorno cuya gravedad hace que el balance beneficio/riesgo del tratamiento con cerivastatina sea desfavorable”.

En estos dos ejemplos hay que señalar algunas diferencias; cabe destacar que al ser la ebrotidina un medicamento de origen español y no comercializado en otros países, las decisiones se tomaron por la Agencia Española del Medicamento; en cambio, la cerivastatina fue comercializada en la Unión Europea mediante un sistema de registro conocido como “Reconocimiento Mutuo”, en el que un país europeo actúa de país de referencia para el resto. En este caso, el Reino Unido evaluó inicialmente la autorización solicitada, y posteriormente todos los países europeos admitieron las

* Diario “El Correo”, 24 de agosto de 2001. Página 58.

** Agencia Española del Medicamento. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Cerivastatina y casos de rabdomiolisis. 30 de mayo de 2001.

*** Agencia Española del Medicamento. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Cerivastatina y casos de rabdomiolisis. 2 de julio de 2001.

**** Agencia Española del Medicamento. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Cerivastatina y casos de rabdomiolisis. 8 de agosto de 2001.

condiciones de autorización. En la fase posautorización, el Reino Unido siguió siendo el país de referencia para evaluar los datos de Farmacovigilancia.

Conclusiones de carácter general:

- 1) La Farmacovigilancia tiene un papel fundamental en la protección de la salud pública.
- 2) El valor de la notificación de series de casos en la generación de nuevas hipótesis (RAM desconocidas).
- 3) La utilidad del sistema de notificación espontánea de RAM (tarjeta amarilla) para identificar posibles nuevas señales (particularmente, en RAM de baja incidencia) y canalizar de forma sistemática toda información disponible, a partir de la cual puedan tomarse eventualmente medidas informativas o reguladoras.
- 4) De especial interés son las notificaciones de RAM graves e inesperadas por fármacos de reciente comercialización.

2.5. La evaluación de la relación de causalidad en Farmacovigilancia

El diagnóstico etiológico del origen medicamentoso de una reacción adversa no dispone de pruebas específicas; por ello, en general, suele realizarse por exclusión y no pasa del carácter de sospecha. La única certidumbre a este respecto la da la reexposición del paciente y la reaparición del cuadro (*positive rechallenge*). Esta información, por diversas razones (fundamentalmente éticas) sólo está disponible en un número limitado de casos.

Con la finalidad de analizar la fuerza de la relación causal entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa, y a la vez conseguir la mayor concordancia posible entre diferentes evaluadores, se han publicado diferentes algoritmos. Un algoritmo es, en síntesis, un conjunto de preguntas que pretenden "calificar" cada sospecha de relación medicamento-reacción con un determinado grado de probabilidad. Hay publicados hasta 20 diferentes, si bien esta abundancia, en la práctica, no constituye un problema ya que cada país utiliza uno sólo, que se ha convertido en el algoritmo oficial del sistema y la integración de los datos en la base internacional de Uppsala es posible ya que existe una correspondencia bastante estrecha entre los diversos algoritmos.

Para realizar la imputabilidad (relación de causalidad fármaco-reacción adversa) el SEFV utiliza cinco criterios:

1. Cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseable.
2. Criterio bibliográfico (efecto indeseable conocido o no).
3. Evolución tras la retirada del medicamento.
4. Efecto de la readministración.
5. Existencia de causa alternativa, explicación no medicamentosa.

En los Anexos de este capítulo se incluye el algoritmo oficial del SEFV.

3. INTEGRACIÓN DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA EN LA ACTIVIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

3.1 Sistemas de notificación voluntaria de reacciones adversas asociadas a medicamentos en el hospital

De acuerdo con Vallvé⁶⁰, puede decirse que existen dos tipos de notificación voluntaria: la comunicación sistematizada y la no sistematizada. Hasta el año 1964 en que por primera vez un estado, Gran Bretaña, introdujo el programa de la "tarjeta amarilla" (que puede considerarse como el primer intento de comunicación sistemática de reacciones adversas asociadas a medicamentos), la única forma de comunicación voluntaria fue la no sistematizada. Históricamente, en general la mayoría de las revistas biomédicas han incluido, e incluyen, en alguno de sus apartados, en forma de cartas al director, notas clínicas u otras, la descripción de efectos indeseables asociados a los medicamentos. Excede el interés de este capítulo el analizar este tipo de comunicación, en forma de publicación, pero sí conviene precisar, entre otras matizaciones, que no es incompatible con su comunicación sistematizada, así como el hecho de que muchas revistas incluso exigen para su publicación que previamente se comunique a los Centros de FARMACOVIGILANCIA; también interesa reseñar que éstos, al menos en España, revisan periódicamente los casos comunicados por profesionales españoles en las revistas y extraen de ellas los que no les han sido comunicados, cuando contienen la información mínima para hacerlo.

En general, se considera a la notificación espontánea sistematizada de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios ("tarjeta amarilla") como el método más eficiente para la identifica-

ción de riesgos de los medicamentos previamente no conocidos. La finalidad de estos sistemas es: a) facilitar al profesional la notificación mediante un formulario sencillo, que contenga todos los aspectos informativos relevantes, b) recoger y validar dicha información, y c) registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de "señales". En todo el proceso se asegura la confidencialidad (del paciente y del notificador).

Las ventajas y limitaciones de la notificación espontánea se muestran en la Tabla 2. Los principales valores de este método son por una parte su sencillez y por otra su carácter universal, ya que potencialmente abarca a toda la población, a todas las reacciones adversas y a todos los medicamentos desde el comienzo mismo de la comercialización. Su principal desventaja es la infranotificación; así, por ejemplo, en el Reino Unido, el número de médicos que notifican no supera el 10% y en algún estudio se ha visto que sólo el 4% de los casos de ingreso hospitalario asociado a medicamentos fue espontáneamente comunicado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente⁷. Esta circunstancia hace que, por definición, el número de casos registrados de una asociación medicamento-reacción represente sólo una pequeña parte de lo que existe en la realidad. El sistema da prioridad a la notificación de sospechas de reacciones adversas graves y a las que involucran a medicamentos nuevos (primeros cinco años desde su autorización), sin que por ello rechace las que no cumplen estas condiciones. Por otra parte, es importante señalar que al profesional sanitario

únicamente se le pide la sospecha de que el medicamento ha podido participar en la aparición de cualquier cuadro clínico. El centro correspondiente se encargará de evaluar el grado de relación causal, de acuerdo con el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia, descrito en el apartado anterior.

Es importante subrayar que, a pesar de todas las limitaciones (señaladas anteriormente) de las que adolece el sistema de "tarjeta amarilla", su contribución en España ha sido fundamental (y prácticamente única) en todos los riesgos identificados por el SEFV que han dado lugar a la retirada del medicamento. En la Tabla 1 se describen todas ellas, pudiendo afirmarse que la identificación del riesgo y la decisión de retirada se tomó en todos los casos (quizás con la excepción de la cinnepazida), sobre la base de la notificación espontánea, mediante tarjeta amarilla, sin que otros métodos de Farmacovigilancia con mayor fuerza de asociación en términos epidemiológicos, como los que se describen en el apartado 4, contribuyeran a la generación de la alerta o a la decisión.

3.2. Estudios de monitorización intensiva en hospitales

A lo largo de las diferentes exposiciones de este capítulo se ha puesto de manifiesto el valor elevado de los hospitales como observatorio capaz de recoger datos de Farmacovigilancia de gran trascendencia para el sistema. No es de extrañar, por consiguiente, que

Tabla 2. Ventajas y limitaciones de la notificación espontánea.

Ventajas	Limitaciones
Método sencillo	Infranotificación. La principal consecuencia es la disminución de la sensibilidad
Abarca a toda la población	No permite cuantificar incidencias
Rapidez en la detección	La tasa de notificación no es constante
Abarca a todos los medicamentos desde el comienzo de su comercialización	Difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada
No interfiere con los hábitos de prescripción	Sesgo de selección. Medicamentos nuevos
Permite detectar reacciones adversas poco frecuentes	

desde hace muchos años se hayan venido implantando numerosas herramientas destinadas a lograr dicho objetivo, algunas de las cuales han resultado ser enormemente prolíficas en término de cantidad de reacciones adversas graves, o de perfiles comparativos de reacciones adversas entre miembros de un mismo grupo farmacológico, o incluso de reacciones adversas no descritas antes.

Sin embargo, muchas veces se ha cuestionado la rentabilidad de dichas actividades, llevadas a cabo de un modo sistemático, ya que implican la existencia de una red estable de observadores, vinculada a Servicios clínicos que realizan básicamente otras actividades, que podrían considerarse prioritarias. En este sentido, el Hospital con sus pacientes se convertiría en una gigantesca *cohorte*, cuyo manejo resulta a veces complejo.

El denominado *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP) surgió en la década de los 70, recogiendo información sobre diagnósticos al alta y detalles de las historias de 25.000 pacientes consecutivos en hospitales de Massachusetts. Formaron parte del estudio 24 hospitales, que cubrían el 45% de las camas del área de Boston, con casi tres millones de habitantes. Dichos datos permitieron llevar a cabo un número amplio de subanálisis epidemiológicos (*casos y controles*) para asociar tratamientos con patologías yatrogénicas¹⁰.

Se trató de un planteamiento pionero para la época, pero que tuvo que evolucionar a causa de los elevados costes económicos relacionados con intervenciones directas; fue evolucionando hacia análisis de bases de datos, aunque con las limitaciones tecnológicas de la época.

Mucha de la información que se obtuvo ha pasado a formar parte del acervo de la Farmacovigilancia: sangrado por heparina, potenciado por acetilsalicílico; sedación excesiva por flurazepam en ancianos, fenitoína e hipoalbuminemia; tetraciclinas y aumentos en la urea plasmática; interacciones con anticoagulantes orales; erupción cutánea y metamizol; y finalmente hemorragias gastrointestinales producidas por medicamentos, tema que se encuentra lejos de estar cerrado a pesar del tiempo transcurrido.

Con todo, conviene resaltar que la información generada a partir de dicho estudio supone, debido a su diseño observacional, una fuente de señales con las limitaciones inherentes al mismo.

El análisis de los medicamentos recibidos *tres meses antes* del ingreso también aportó informaciones

útiles (por ejemplo, en relación con el abuso crónico de analgésicos); un hallazgo colateral consistió en la relación negativa hallada entre el consumo regular de ácido acetilsalicílico y el infarto, que más tarde ha tenido tanta trascendencia. Asimismo se descubrieron datos acerca del efecto negativo del tabaco, del alcohol o del café.

Como se ha mencionado antes, el planteamiento del BCDSP evolucionó hacia el análisis de bases de datos de prescripciones; se estudiaron los datos del Group Health Cooperative (localizado en el área de Seattle, del que formaban parte 280.000 miembros, con acceso libre a medicamentos y hospitales). Se obtuvo información acerca de la relación entre reemplazamiento hormonal y cáncer, o entre fármacos y malformaciones congénitas.

Muchos de los datos citados antes condujeron al diseño de estudios de casos y controles *ad hoc* (por ejemplo, el que relaciona la toma de estrógenos y la enfermedad vascular, tema que todavía en 2001 sigue vigente).

Un planteamiento similar, pero con ciertas particularidades, partió de hospitales británicos, donde se constituyó el grupo denominado MEMO (*Medicines Evaluation Monitoring Group*), que se encargó de elaborar una base de datos conteniendo pacientes y fármacos, de tal modo que permitiese la identificación de: pacientes que hayan recibido un determinado medicamento y, de forma subsecuente, aquellos que hayan sufrido una reacción adversa asociada con dicha administración.

La existencia de métodos que recojan las prescripciones y que validen la administración por enfermería, asociada a la actividad de los farmacéuticos de sala al reponer los stocks, permitían que la base de datos recogiese la situación real; sin embargo rápidamente se puso de manifiesto que la información a tratar era relevante tan sólo para aquellos medicamentos prescritos con suficiente frecuencia, siendo preciso crear una red de hospitales con metodología idéntica para garantizar un suficiente número de datos referentes a productos poco prescritos. Así surgió el denominado "sistema Aberdeen-Dundee" que puede ser un modelo igualmente válido que el BCDSP. En este sentido, una vez más se pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo programas coordinados, que abarquen un número suficiente de camas hospitalarias.

El valor de una base de datos está relacionado con la calidad de los datos con los que la misma se ali-

menta; es fundamental que los informes de los pacientes contengan toda la información relevante y que exista algún mecanismo para garantizar el control de calidad en el proceso de transcripción de las órdenes, cuando la misma se lleve a cabo, que es lo habitual en la actualidad; son los mismos problemas con los que se encuentra cualquier base de datos en los hospitales españoles y ponerlo de manifiesto fue trascendente para el MEMO.

El sistema Aberdeen-Dundee se desarrolló, al revés del BCDS, para validar hipótesis, no para detectar reacciones adversas que previamente no se sospecharan, aunque la base de datos existente también ha sido explotada en ocasiones con dicho objetivo. También han podido verificarse informaciones, tan simples y admitidas generalmente, como son que cuanto mayor es el número de medicamentos que recibe un paciente, tanto más probable resulta que desarrolle una reacción adversa; o que las reacciones adversas son una de las causas más frecuentemente productoras de alargamiento de las estancias.

Existe, finalmente, la posibilidad de monitorizar, de un modo continuo, todos los acontecimientos que les suceden a enfermos de una determinada unidad o planta; dicha actividad puede llevarse a cabo de muchos modos, a través de personal de enfermería específicamente entrenado, mediante farmacéuticos de sala, o empleando enfoques mixtos. Del mismo modo, se pueden monitorizar de forma más o menos directa a pacientes atendidos en Servicios de Urgencia, en Radiología, en Nefrología o en cualquier otro área; y el enfoque puede consistir en analizar a todos los atendidos, o solamente a determinados grupos, que tienen en común el recibir algún medicamento o grupo de ellos (por ejemplo, antirretrovirales), o sufrir de alguna patología concreta (*diagnósticos alertantes*).

Dicha monitorización puede plantearse de diversas formas: visitas diarias del monitor, alertas a través de medios informáticos más o menos automatizados, etc. Lógicamente, cuanto mayor es la necesidad de personal para realizar la tarea, los costes aumentan espectacularmente y el rendimiento global de la actividad se resiente. En consecuencia, los diversos programas que se han implantado en diferentes hospitales han tenido casi siempre un proyecto de investigación detrás (FIS, etc.), sin que los planteamientos hayan intentado el mantenimiento de la actividad en períodos dilatados de tiempo, o integrada dentro de la dinámica puramente asistencial.

3.3. Explotación de datos informatizados

3.3.1. Unidosis

Actualmente, gracias a la implantación, más o menos generalizada, del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria, los Servicios de Farmacia disponen de información inmediata y directa sobre el uso de medicamentos en el hospital. Disponer de un programa informático que respalde el sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias, donde se transcriban las órdenes médicas de tratamiento farmacológico, permite seguir la calidad de la farmacoterapia, tener un historial farmacológico del paciente, detección de RAM y otros procesos. La idea consiste en aprovechar el conocimiento que tiene el farmacéutico de la farmacoterapia que reciben los pacientes, desde la infraestructura que proporcionan los sistemas de distribución de medicamentos en dosis unitaria para la detección de RAM.

Entre los distintos métodos para llevar a cabo la Farmacovigilancia en los hospitales como son: métodos epidemiológicos, vigilancia intensiva y notificación voluntaria, existen métodos indirectos que permiten identificar RAM y de esta forma aumentar los índices de detección y notificación procedente de hospitales.

Cuanto mayor sea la cantidad de información obtenida de la orden médica que se transcriba al programa informático de distribución de medicamentos de dosis unitaria (alergias, diagnóstico, medicación administrada puntualmente al paciente, etc.) mayores serán los métodos que podremos utilizar para la detección de RAM.

Monitorización de fármacos alertantes de posibles efectos adversos

Este método consiste en la identificación de prescripciones alertantes al revisarlas en el proceso de validación y seguimiento del paciente en la dispensación en dosis unitarias. Por "prescripciones alertantes" se entienden aquellas cuya prescripción puede estar motivada secuencialmente por el tratamiento de un efecto adverso en un paciente concreto y entre las que se puede incluir las prescripciones de antídotos de fármacos, de antihistamínicos, la interrupción brusca de tratamientos y reducción de la dosis¹⁰. Gracias al programa informático de distribución de medicamentos en dosis unitarias podemos obtener listados de pacientes a los que se ha prescrito fármacos alertantes (Tabla 3) de efectos adversos,

Tabla 3. Fármacos alertantes.

- Adrenalina
- Dantroleno
- Antihistamínicos
- Diazepam IV
- Corticoides IV o tópicos
- Fenitoína IV
- Fitomenadiona
- Naloxona
- Protamina
- Resinas de intercambio iónico
- Loperamida
- Acetilcisteína-antídoto
- Flumazenilo

posteriormente, se revisa la orden médica del paciente para ver si el fármaco se ha empleado para tratar un efecto adverso. Las sospechas de RAM se comprueban con la historia clínica acudiendo a plantas teniendo en cuenta causas alternativas a la prescripción alertante y a las manifestaciones clínicas del paciente.

Monitorización de diagnósticos alertantes

Otra técnica para la detección de RAM consiste en seleccionar, de todos los diagnósticos de pacientes que ingresan a diario por urgencias, aquellos correspondientes a ciertos "diagnósticos alertantes". Estos diagnósticos se definen como aquellos más sospechosos de estar relacionados con una RAM y, por tanto, susceptibles de ser investigados posteriormente. De acuerdo con este criterio de selección de pacientes, se acude a la planta de hospitalización donde se revisa exhaustivamente la historia clínica (enfermedad actual, hoja de enfermería, órdenes de tratamiento, resultados de laboratorio, etc). En caso positivo se comenta con el personal sanitario implicado y se entrevista al paciente, con el objeto de conocer la historia medicamentosa previa al ingreso; este paso es muy importante debido a que, a veces, algunos medicamentos no aparecen recogidos en la historia clínica y otros en cambio figuran de modo incompleto. Por este motivo, un estudio que no sea prospectivo pierde validez debido a los importantes sesgos cometidos a la hora de relacionar medicamentos como responsables de las manifestaciones clínicas que padece el paciente¹¹. También se recogen pruebas analíticas y pruebas diagnósticas que permiti-

tan descartar otras causas alternativas distintas a los medicamentos implicados. En todo este proceso existen una serie de pasos intermedios, que incluyen documentación del caso y consulta con los clínicos para la confirmación o no de la sospecha. La Tabla 4 recoge un listado de algunos diagnósticos alertantes¹².

Monitorización de alergias

En esta fase de implantar sistemas que ayuden a identificar a pacientes con RAM durante la hospitalización, se puede señalar como fuente de detección la monitorización de alergias. Las alergias, anotadas en las órdenes médicas de tratamiento farmacológico, se registran en el sistema informático de unidosis, de tal manera que al introducir el número de historia del paciente siempre aparezca este dato en la pantalla (incluso en posteriores ingresos). Así, diariamente se obtiene un listado en el que se refleja todos los pacientes con alergias junto con la medicación que están recibiendo. Un farmacéutico (o un sistema experto) revisa el listado y envía un informe al médico responsable en caso de detectar alguna probabilidad de reacción alérgica. El inconveniente de este método es que se depende de que el médico anote la alergia en la orden médica de tratamiento farmacológico.

Monitorización de interacciones medicamentosas de importancia clínica

Consiste en detectar el mayor número de posibles interacciones medicamentosas existentes en el trata-

Tabla 4. Relación de algunos diagnósticos alertantes.

- Eritema multiforme	- Melena
- Erupción cutánea	- Rectorragia
- Urticaria	- Hemorragia digestiva
- Prurito	- Hematemesis
- Mialgia	- Pancreatitis
- Miopatía	- Hiponatremia
- Ataxia	- Hiper e hipopotasemia
- Confusión	- Hiper e hipoglucemias
- Distornia, disquinesia	- Edema
- Temblor	- Arritmia
- Vértigo, mareo	- Trombocitopenia
- Cefalea	- Leucopenia
- Náuseas, vómitos	- Shock anafiláctico
- Intoxicación digitalica	- Broncoespasmo

miento farmacológico de los pacientes, bien a través del sistema informatizado de distribución de medicamentos en dosis unitaria o con la ayuda de un programa auxiliar, de tal forma que se pueda detectar aquellas interacciones predeterminadas, teniendo como base datos fiables de la literatura. Es bien conocido que, a medida que aumenta el número de medicamentos que recibe un paciente de forma concomitante, se incrementa el riesgo de sufrir una reacción adversa. Del mismo modo sucede a medida que los pacientes están sujetos a estancias más prolongadas, o cuando la muestra se refiere a personas de edad avanzada. De esta forma parece que la utilización de posibles interacciones entre medicamentos como señal podría resultar un método válido para detectar pacientes susceptibles de sufrir reacciones adversas en el hospital. Algunos ejemplos serían: ácido acetilsalicílico-heparina; los dos principios activos usados concomitantemente aumentan el riesgo de hemorragia. Amiodarona-digoxina y digoxina-furosemida; el uso conjunto potencia la cardiotoxicidad.

Uso de los datos del laboratorio para la detección y prevención de reacciones adversas a medicamentos

El laboratorio de bioquímica es un departamento del hospital que se puede aprovechar para la detección y prevención de RAM. Llevando un control diario automatizado de los tratamientos, a través de la unidadosis, cruzándolos con datos proporcionados por el laboratorio (creatinina, potasio, etc.) se pueden identificar prescripciones de dosis excesivas: por ejemplo, de un aminoglucósido en un paciente con función renal deteriorada; o de benzodiazepinas en pacientes de edad avanzada. Puede asimismo ayudar a identificar aquellos pacientes que tengan prescrita una dosis inapropiada, o un medicamento inadecuado en función de sus características fisiopatológicas. Otra aplicación puede ser, por ejemplo, identificar pacientes con niveles elevados de potasio y en tratamiento con IECA, lo que puede dar lugar a hiperpotasemia.

En la sección de farmacocinética del Servicio de Farmacia, el análisis de los pacientes que presenten concentraciones tóxicas de fármacos (digoxina, feniotaína, gentamicina, etc.) puede ayudar a identificar posibles RAM y sobre todo a acometer el desarrollo de medidas preventivas para evitarlas.

Otro sistema de identificar RAM es a través de la solicitud de pruebas diagnósticas para ciertos tipos de efectos adversos, como la solicitud de toxina *Clostridium difficile*

difficile en el servicio de Microbiología, ante la sospecha clínica en pacientes con posible diarrea asociada a antimicrobianos. La información se recibe a partir de los resultados de las solicitudes de realización de la prueba de *Clostridium difficile*, combinándola con el tratamiento antimicrobiano que recibe el paciente, proporcionado por la unidadosis. Si hay una sospecha de RAM se revisa la historia clínica y se lleva un seguimiento del paciente¹⁰.

Otros métodos

Detección de tratamientos duplicados. A través de los datos informatizados de unidadosis se puede obtener listados de tratamientos de pacientes que tienen dos o más medicamentos de un mismo grupo terapéutico. Ejemplo: paciente asmático que ingresa por urgencias y le prescriben salbutamol sin suspenderle el formoterol que trae de casa; o varios AINE de forma concomitante.

Seguimiento de determinados efectos adversos diana y la revisión de fármacos habitualmente implicados en su producción (por ejemplo, detección de convulsiones en pacientes en tratamiento con imipenem o quinolonas).

3.3.2. Utilización del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en Farmacovigilancia

El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) es un conjunto de variables obtenidas en el momento del alta, que recoge datos administrativos, clínicos, demográficos y proporciona datos sobre el paciente, su entorno, la institución que lo atiende y su proceso asistencial. Las variables de carácter médico (diagnóstico principal, otros diagnósticos, procedimiento quirúrgico y otros procedimientos diagnósticos-terapéuticos) se codifican según la Clasificación Internacional de las Enfermedades-9-Modificación Clínica (CIE-9-MC). Su uso es obligado en el conjunto de los hospitales del sistema público de salud (SNS).

Entre las 22 variables (48 campos) de que consta el CMBD, se encuentran algunas de mayor interés relativo por sus potenciales aplicaciones en Farmacovigilancia. Existe una variable que registra la causa externa que ha provocado el diagnóstico principal o los otros diagnósticos. Siempre se utiliza como clasificación complementaria al diagnóstico principal y a los otros diagnósticos; según el rango de valores E930-E949.9.

es posible conocer el subgrupo terapéutico que ha ocasionado el efecto adverso (a las dosis habituales en terapéutica). Con los datos actuales del Sistema Español de Farmacovigilancia se puede comprobar una infranotificación de RAM graves, como consecuencia de la escasa notificación de origen hospitalario; a la vista de dicha situación cabe utilizar la herramienta CBMD para la detección de dichas reacciones⁹.

Las posibles utilidades del CBMD en Farmacovigilancia se describen a continuación:

1. Detección de las reacciones adversas. Identificación de pacientes que tienen un código de diagnóstico CIE-9-MC de efecto adverso a un fármaco. Consiste en seleccionar historias clínicas en las que figuren algunos de los códigos (E995.2, E930.0-E949.9), que son los que corresponden a los efectos adversos producidos por medicamentos cuando se utilizan en dosis terapéuticas; es decir, detección de reacciones adversas a medicamentos a través de los diagnósticos de alta. El CBMD tiene un carácter complementario respecto a la notificación espontánea de reacciones adversas.
2. Pueden contribuir a aumentar el número de notificaciones graves registradas en FEDRA.
3. Generación de señales. El CBMD también permite realizar consultas más sensibles, p. e., identificar una patología con independencia de que conste o no como causa externa una RAM. Si a partir de dicha búsqueda se procede a una revisión sistemática retrospectiva de las historias clínicas, pueden encontrarse asociaciones fármaco-reacción que resulten desconocidas en aquel momento.
4. Amplificación de señales y estimación de incidencia. Cuando se detecta en el SEFV una posible nueva señal, con objeto de poder amplificarla o de efectuar de forma ágil una aproximación sobre la incidencia de la misma puede ser de gran utilidad la identificación de potenciales casos mediante el CBMD, para proceder de forma sistemática a la revisión de las correspondientes historias clínicas. Ej.: a partir de la supervisión de las historias clínicas con diagnóstico de coagulopatía obstétrica en el CBMD se identificaron en 1998 los casos expuestos a dinoprostona; al conocer el número de casos y el consumo de dinoprostona durante dicho periodo, pudo estimarse la incidencia de coagulación intravascular diseminada, asociada a dinoprostona, en el Hospital Maternal Virgen del Rocío de Sevilla.

5. Realización de estudios en fase IV. El CBMD se codifica una vez el paciente ha sido dado de alta; por lo tanto, el diseño del estudio tendrá un carácter retrospectivo y limitante, particularmente en cuanto a la exposición a los fármacos preingreso.

Por otra parte, muchos hospitales tienen también informatizados los diagnósticos que motivan el ingreso hospitalario desde que éste se produce; a partir de esta información se han desarrollado distintos programas específicos de Farmacovigilancia: supervisión sistemática de una selección de diagnósticos de ingreso o de patologías raras, como agranulocitosis, síndrome de Lyell, con un diseño caso-población. En este tipo de estudios se consigue obtener una anamnesis farmacológica completa y, por consiguiente, mayor calidad de información, pero son más costosos de llevar a cabo.

6. Evaluación económica de los ingresos hospitalarios por RAM.

Es posible estimar el coste que generan los ingresos por RAM utilizando el CBMD, así como para determinadas RAM (como, por ejemplo, la hemorragia gastrointestinal)¹⁰; dado que se conocen los riesgos relativos de los distintos AINE, pueden hacerse estimaciones sobre la proporción de los ingresos (y costes) potencialmente evitables, en caso de haberse prescrito fármacos alternativos más seguros.

Las RAM que causan ingreso o prolongación de estancia hospitalaria son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, existe una marcada infranotificación de las mismas motivada en parte por la baja participación de la mayoría de profesionales de hospital. En este contexto, además de promover la notificación espontánea de RAM graves, tanto desde atención primaria como sobre todo desde el ámbito hospitalario, debería rentabilizarse el CBMD como fuente de información de RAM graves.

OTROS MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA

4.1. Estudio de casos y controles

En este tipo de estudios, siguiendo a De Abajo et al.⁽¹¹⁾, los pacientes son seleccionados según presenten o no una enfermedad determinada. Los casos serán pacientes con la enfermedad y los controles pacientes seleccionados aleatoriamente de la misma población

fuente de la que surgen los casos y que no presentan la enfermedad en el momento de su selección. En ambos grupos se estudia la exposición a los medicamentos de interés en un intervalo de tiempo (ventana de exposición), previo al inicio de la enfermedad (día índice), para los casos (o un día aleatorio para los controles). La determinación del día índice y de la ventana de exposición es crucial, y debe obedecer a criterios clínicos y epidemiológicos.

La exposición previa a los medicamentos se puede obtener mediante entrevistas al paciente (a través de un cuestionario estructurado) o bien a través de la revisión de su historia clínica. El método de obtención de dicha información deberá ser, en todo, igual en los casos que en los controles, para evitar sesgos de información.

Este diseño es especialmente útil cuando se quiere estudiar reacciones adversas poco frecuentes o que requieren períodos largos de exposición o inducción para producirse, ya que se garantiza la inclusión de un número suficiente de casos sin necesidad de seguir a todos los sujetos de la población fuente de la que derivan, como ocurriría si se eligiera un diseño de tipo cohorte. Otra ventaja de los estudios de casos y controles es que permiten analizar la asociación de la enfermedad con diversos factores simultáneamente.

Su principal dificultad estriba en la selección adecuada del grupo control. Como se ha dicho, los controles deben ser una muestra de la población fuente que da origen a los casos, pero lo difícil, a veces, es trasladar esta idea a un procedimiento operativo de selección. Es interesante comprobar que los estudios de casos y controles se pueden conceptualizar como un estudio de cohorte en el que la experiencia de exposición persona-tiempo de los denominadores de incidencia se ha muestreado, en vez de haberla contabilizado en su totalidad. Si la distribución de la exposición y de los posibles factores de confusión entre los controles es representativa de su distribución en la población fuente (lo cual sólo se puede asegurar si el muestreo es aleatorio), se puede hacer una estimación no sesgada del riesgo relativo de una enfermedad asociada a un medicamento en la población fuente, sin conocer los denominadores de incidencia en dicha población, ya que la fracción de muestreo es la misma entre los expuestos y los no expuestos. Es frecuente utilizar en los estudios de casos y controles una medida de asociación, conocida como razón de ventaja, o más comúnmente por su término inglés *odds ratio* (OR); pe-

ro si los controles se han muestreado de forma aleatoria de la población fuente, se demuestra fácilmente que OR y RR coinciden.

$$RR: \frac{I_e}{I_c} = \frac{a/P_1}{a/P_0} = \frac{a/P_1 \cdot f}{a/P_0} = \frac{a/P}{a/P} = \frac{a \cdot P}{a \cdot P} = OR$$

Donde a = casos expuestos y c = casos no expuestos; P_1 = Población fuente expuesta; P_0 = Población fuente no expuesta; f = Fracción de muestreo; b = controles expuestos y d = controles no expuestos.

El problema surge cuando no se cuenta con una población fuente identificada, desde la que realizar un muestreo aleatorio. Para estas situaciones se recurre a estrategias subrogadas de selección de controles, asumiendo que el procedimiento es independiente de la exposición; es decir, que la fracción de muestreo es la misma entre los expuestos que entre los no expuestos. La validez del estudio queda depositada, pues, en la validez de dicha asunción, lo cual con frecuencia no es fácilmente demostrable.

Como se deduce de la discusión precedente, los estudios de casos y controles no permiten estimar medidas de frecuencia (incidencia o riesgo absoluto) de forma directa, ya que se desconoce la fracción de muestreo y, por tanto, el denominador.

4.2. Estudio de cohortes

Una cohorte es un conjunto de individuos que son partícipes de un determinado acontecimiento en un momento dado; en Farmacovigilancia hay que hablar de un conjunto de pacientes, identificados, tratados con medicamentos o no pero seguidos desde el principio con el objetivo de recoger efectos adversos⁽¹²⁾.

La población que la forma puede pertenecer a un área geográfica (por ejemplo, la cohorte de *Framingham* o los pacientes ingresados en un hospital, que provienen de su área de influencia), tener en común una determinada patología (por ejemplo, *hemorragia digestiva*), o el ser tratados con un determinado medicamento o grupo de ellos (por ejemplo, los tratados con *coxib*).

En consecuencia, muchos estudios de cohorte se superponen o resultan homologables con aquellas investigaciones epidemiológicas que emplean bases de datos (de prescripción, hospitalarias, etc.). En este sentido, existen cohortes *sin intervención* (puramente ob-

servacionales) y aquellas que se crean artificialmente (por ejemplo, cuando se lleva a cabo la incitación a la prescripción por parte de los laboratorios farmacéuticos). Incluso puede recurrirse a la selección de ciertos miembros de la cohorte (cuando ésta resulta excesivamente numerosa en términos de cantidad de pacientes) por medio de un sorteo; cuando dicho sorteo incluye a pacientes tratados y no tratados, el método se acerca al *ensayo clínico*, si bien entonces puede hablarse de dos cohortes: *pacientes expuestos y no expuestos*.

Las cohortes pueden ser *prospectivas*, donde los miembros se identifican y posteriormente se les sigue, o *históricas* (antes llamadas *retrospectivas*); un seguimiento continuado desde el pasado, que continúa en el futuro, puede caracterizar una cohorte llamada *ambispectiva*.

La duración del seguimiento debe plantearse en función del problema que define la cohorte, es decir, aquella cuestión de seguridad que se desea aclarar. El tema resulta crucial en el momento del diseño del seguimiento, ya que existen reacciones adversas casi *instantáneas* (por ejemplo, un shock anafiláctico, la aparición de convulsiones, la aparición de trastornos del ritmo cardíaco o la irritación local causada por la administración parenteral), mientras que otras se desarrollan con rapidez (en días o en horas), como es el caso de la insuficiencia renal aguda o los trastornos hidroelectrolíticos; sin embargo, deben transcurrir meses o años para que se produzca una insuficiencia renal crónica o una osteoporosis; por no hablar de la producción de tumores, que requiere muchos años de seguimiento.

En Farmacovigilancia, por lo general puede intentarse responder mediante estudios de cohortes a cuestiones como: identificación de reacciones adversas, descripción de la forma en que se produjeron y los factores que aparecían asociados, comparación entre la tolerancia de varios medicamentos o evaluación de una posible relación entre la exposición y el efecto adverso.

Las cohortes presentan escaso valor para recoger reacciones adversas nuevas; son más útiles para detectar reacciones sospechadas o temidas a partir de datos previos (por ejemplo, de *tarjeta amarilla*) o del propio mecanismo de acción farmacológico del producto.

Las cohortes observacionales resultan, por tanto, el mejor método para estimar con precisión el *riesgo absoluto* de que se produzca una reacción (o, al menos, la tasa por unidad de tiempo). El riesgo relativo podría estimarse posteriormente, a partir de dicha informa-

ción; la cohorte permite saber si un producto determinado puede producir una reacción adversa determinada; la frecuencia con la que lo hace o su comparación, en su caso, con un tratamiento de referencia.

Como sucede a menudo en programas de investigación (y un estudio de cohorte debe plantearse como tal), es preciso responder antes de su inicio a cuestiones acerca de la calidad en su diseño, de la pertinencia de los datos que se desea obtener y si en realidad no existe otro modo de contestar a la pregunta que se encuentra en el origen de la investigación.

4.3. Sistemas relacionados con el *prescription-event monitoring* (PEM)

El sistema PEM nació en Gran Bretaña, como tantos otros métodos de Farmacovigilancia¹⁸. Es un sistema activo de búsqueda de acontecimientos relacionados con la prescripción, que se basa en el manejo de copias de las prescripciones de determinados medicamentos que se desea monitorizar. Según el esquema empleado, de cada prescripción se obtienen dos copias, una de las cuales se destina a la agencia que monitoriza, mientras que la segunda se une a un documento más complejo, en el que se registran los acontecimientos que ha tenido el paciente, previamente identificado por la primera copia.

Para PEM se debe definir lo que es un acontecimiento (*event*): cualquier diagnóstico nuevo, o razón para acudir a la consulta, o cualquier deterioro o mejora de una determinada patología, o una reacción adversa, o cualquier otro tipo de queja que el médico considere importante.

En el fondo, se trata de confeccionar una base de datos de prescripciones/pacientes/acontecimientos, diferente a aquellas que explotan simplemente las de prescripciones, en el sentido de que únicamente se fija la atención en determinados productos y se hace de forma prospectiva.

Permite comparaciones entre medicamentos con efectos terapéuticos similares, así como conformar hipótesis generadas a través de otros sistemas de obtención de señales.

4.4. Utilización de bases de datos en Farmacovigilancia

El término bases de datos resulta confuso, ya que admite diversas acepciones y se emplea en cada contexto

en muy diferentes sentidos. A los efectos de su utilización como método de Farmacovigilancia conviene precisar que se refiere a su uso para la investigación de los efectos adversos de los medicamentos. Para que una base de datos automatizada pueda ser usada en la investigación en Farmacovigilancia es imprescindible que contenga, siguiendo el criterio de García Rodríguez¹³, tres tipos de datos: demográficos (fecha de nacimiento, sexo, periodo de seguimiento y estado vital), del consumo de medicamentos (medicamento, dosis, presentación, fechas de comienzo y final) y de acontecimientos clínicos (diagnósticos, consultas a especialistas, ingresos hospitalarios). Con una perspectiva de desarrollo histórico es preciso decir que estos tres tipos de datos han estado, y están, generalmente separados en la mayor parte de los registros informatizados y a su vez contenidos dentro de bases de datos diferentes y no diseñadas para su uso farmacoepidemiológico. Por ello ha sido difícil utilizarlos con fines de Farmacovigilancia. Inicialmente, se desarrollaron técnicas de conexión de registros (*record-linkage*) para realizar dichos estudios, las cuales se describen a continuación. Posteriormente, en paralelo al desarrollo de la informatización de las consultas médicas y en el registro informatizado de la documentación clínica, se ha producido un cambio sustancial en las técnicas de trabajo farmacoepidemiológico, ya que en el diseño de algunas de estas bases se tuvo en cuenta su utilización para la investigación. De entre las diversas bases de datos existentes en el mundo se ha elegido, como ejemplo para una descripción más detallada, la *General Practice Research Database* (GPRD) de Gran Bretaña y el proyecto BIFAP, por ser este último de origen y ámbito español.

Record-linkage

La aparición de reacciones adversas inesperadas durante la década de los 70 hizo emergir numerosos sistemas de vinculación prescripción-reacción adversa, basados en la integración en una sola historia de todos los acontecimientos que le sucedían a una determinada persona; inicialmente, el *record linkage* juntaba registros de nacimientos, muertes, admisiones hospitalarias, etc., en una base de datos localizada en Oxford desde 1962. Posteriormente, la misma se amplió a casi 2 millones de personas y se planteó su empleo para, también, poderse aplicar a la detección de reacciones adversas por medicamentos.

La existencia misma de las bases de datos de pacientes y prescripciones no es una garantía de que

puedan emplearse con el objetivo citado; de aquí que los primeros estudios se llevaran a cabo en países con un elevado nivel de organización en la sanidad, como los países escandinavos (donde apenas se han llevado a cabo últimamente análisis al respecto) o Gran Bretaña; también cumplían con dicho perfil determinadas organizaciones de seguros médicos pre-pagados, como el Kaiser-Permanente Medical Center de San Francisco, que disponen de farmacias propias; el Group Health Co-operative de Puget Sound (en Seattle, Estados Unidos) también dispone de una base de datos utilizable, y también se han llevado a cabo estudios en la beneficencia pública americana (Medicaid), siempre con un planteamiento similar.

Este último programa es el denominado COM-PASS™ (Computerized On-Line Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System), que cruza datos de prescripciones con características del paciente, analíticas y patologías. Permite llevar a cabo estudios de cohorte, análisis de reexposiciones positivas, secuencia temporal de la toma del medicamento (con las lógicas limitaciones de tratarse de un registro de recetas), etc. Permite mantener una cohorte pediátrica (más de 12 millones de niños), otra de ancianos y la valoración del riesgo de malformaciones fetales, por poner algunos ejemplos.

Las limitaciones del planteamiento son las mismas de cualquier estudio que emplee bases de datos: no es una buena herramienta para estudiar reacciones adversas muy raras o por medicamentos poco prescritos; no refleja la influencia de factores como el hábito de fumar, la ocupación o la dieta; existe un retraso (a veces muy marcado) entre la utilización del medicamento y el manejo de los datos; la población que atiende no es representativa, al tratarse en este caso de pacientes pobres aunque otras bases de datos adolecen de sesgos parecidos. Finalmente, es necesario depurar a menudo la base de datos, que contiene errores.

En Gran Bretaña pudo aprovecharse la conexión entre la facturación de recetas y las bases de datos de pacientes; los datos recogidos de los mismos consistían en datos demográficos y las recetas se grababan a partir de calcos. Se introducían asimismo informaciones sobre morbilidad y mortalidad, ingresos hospitalarios o fallecimientos.

Como sucede siempre que se llevan a cabo estas actividades, los cruces informativos entre bases de datos pueden conducir:

- 1) A producir hipótesis sobre reacciones adversas, al detectar efectos insospechados, que proceden de la búsqueda sistemática.
- 2) A validar hipótesis, a través de estudios *ad hoc*.
- 3) A comprobar la seguridad de ciertos medicamentos.
- 4) A analizar la utilización de los medicamentos (hábitos de prescripción).
- 5) A valorar la eficacia de ciertos medicamentos, o beneficios inesperados de los mismos.

Del mismo modo, para extraer de la actividad todos sus potenciales beneficios, se requiere:

1. Cooperación de los médicos.
2. Confidencialidad.
3. Importante aporte de fondos, para crear y mantener la base de datos.

GPRD

La *General Practice Research Database* (GPRD) es un archivo de historias clínicas de la población atendida por médicos de asistencia primaria en Gran Bretaña, que comenzó a desarrollarse a finales de los años ochenta; inicialmente surgió como aplicación informática desarrollada por una empresa privada, y desde octubre de 1999 está gestionada por la *Medicines Control Agency*, equivalente británico de la Agencia Española del Medicamento. Actualmente, introducen datos en la GPRD alrededor de 1.500 médicos generalistas, pertenecientes a unos 400 equipos de primaria, que cubren una población de más de tres millones de personas. El médico informatiza la mayor parte de la información clínica de sus pacientes, la cual en un sistema clásico es habitualmente guardada en papel, incluyendo datos demográficos, diagnósticos realizados por el médico de primaria y especialistas, diagnósticos derivados de hospitalizaciones y datos detallados de los tratamientos prescritos. La información introducida es siempre de carácter anónimo. Utilizando esta base de datos se han realizado, entre otros, estudios de Farmacovigilancia como son la estimación del riesgo de afectación hepática relacionada con amoxicilina (0,3 por 10.000 prescripciones) y amoxicilina-ácido clavulánico (1,7 por 10.000 prescripciones)¹¹¹. Otro estudio estimó el riesgo de hemorragia digestiva asociada a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), riesgo que por sí sólo se consideró bajo (1 por cada 8.000 prescripciones) pero que aumentaba de forma importante si a la vez se consumía algún AINE¹¹². Por otra parte, la GPRD también ha servido

para realizar estudios de efectividad. Así, por ejemplo, en un estudio comparativo de ranitidina, cimetidina y omeprazol en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con un episodio previo de hemorragia digestiva alta (HDA) por ulcer, se pudo comprobar que el omeprazol era la alternativa más efectiva en la reducción de recurrencias de HDA.

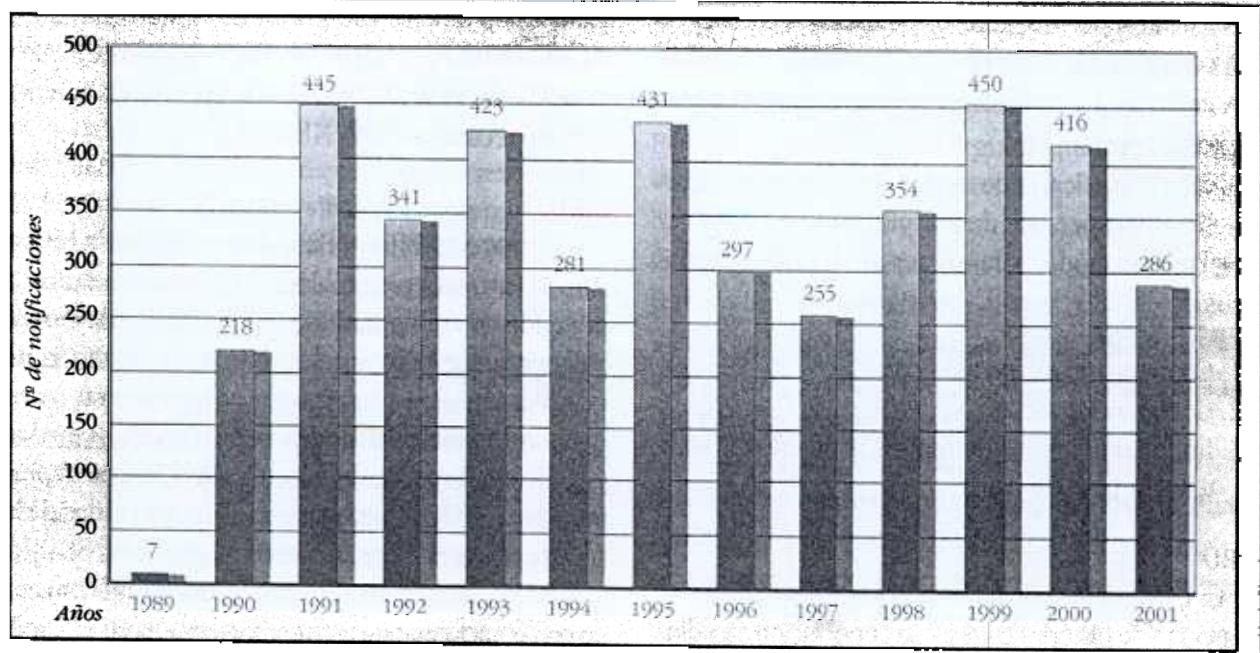
BIFAP

El proyecto **BIFAP** (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria) pretende crear una base de datos similar a la descrita anteriormente, pero en el ámbito de la asistencia primaria española. Es promovido conjuntamente por la Agencia Española del Medicamento (www.agemed.es) y el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE) y cuenta con el apoyo de dos de las sociedades españolas de atención primaria, SEMFYC y SEMERGEN, con las que se ha firmado un convenio de colaboración y que están representadas en el Comité Científico. Un aspecto importante es la total garantía de confidencialidad, para lo cual se aplica un procedimiento disociativo que rompe el vínculo entre los datos de identificación personal y los datos clínicos relativos a la salud. El proyecto está abierto a cualquier médico de primaria que puede participar, de forma personal, individual y voluntariamente. Existe un formulario de petición de información en la página web (www.bifap.org).

ANÁLISIS DE LA CONTRIBUCIÓN DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA A LA ARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA (1989-2001 hasta octubre)

En el periodo desde 1989 al 2001 (octubre), la contribución de los Servicios de Farmacia al SEFV fue de un total de 4.204 notificaciones de sospechas de RAM, Figura 3, sobre el total de 65.122 notificaciones registradas en FEDRA (6,45%). De ellas, 1.535 (37%) fueron evaluadas como "leves", 1.855 (44%) como "moderadas", 721 (17%) como "graves" y 93 (2%) como "mortales". En cuanto al grado de conocimiento en la literatura de la asociación medicamento-reacción, 3.479 (83%) fueron conocidas, de 293 (7%) existían referencias de casos, 428 (10%) eran desconocidas en el momento de la notificación y en 4 la información farmacológica estaba en contra de dicha asociación.

Figura 3. Evolución del número de notificaciones de los Servicios de Farmacia Hospitalaria al SEFV.
Periodo 1989-2001 (octubre).



En cuanto a la procedencia de las notificaciones por Comunidades Autónomas destaca el dato que el 62% del total fue notificado por tres Comunidades: Andalucía, Cataluña y Comunidad Autónoma Vasca.

El Servicio de Farmacia es muchas veces el inducтор de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y en estas ocasiones su papel no está reflejado, puesto que no se puede introducir en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) dos notificadores para una misma notificación. Debería existir un registro en los Servicios de Farmacia para poder contabilizar estas aportaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Planells C. Presentación. El farmacéutico hospitalario 2001; nº 123.
2. Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, et al. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. Clin Pharmacol Ther 2001; 69:458-62.
3. Grupo IFAS. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Jarpyo. Madrid, 1998.
4. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2000.
5. Anónimo. Retirada de la ebrotidina por su posible asociación a casos de hepatitis grave. Alerta de Farmacovigilancia 1998; 18:1-4.
6. Vallvé C. Seguridad y medicamentos-reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la farmacovigilancia. JR Prous, S.A. Barcelona, 1987.
7. Muñoz MJ, Ayani I, Rodríguez-Sasiain JM, et al. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. Med Clin 1998; 111:92-98.
8. Inman WHW. Monitoring for drug safety, MTD Press Limited, Lancaster, England, 1996.
9. Torelló J. Papel del CMBDH en Farmacovigilancia. Ventajas y limitaciones de una herramienta infratilizada. Arch Fac Med Zaragoza 2001; 41 (supl. I): 24-28
10. García M, Martínez MJ, Ibáñez O, et al. Coste de la hemorragia digestiva alta en pacientes ingresados. Libro de resúmenes, V Jornadas de gestión y evaluación de costes sanitarios, Bilbao 8-10 noviembre de 2000; 52.
11. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, et al. Análisis y gestión de riesgos en Farmacovigilancia. Organización de la Farmacovigilancia en España. En: El ensayo clínico en España (García AG y Gandía L eds). Farmaindustria, Madrid, 2001, pp. 191-216.
12. Bégaud B, Chaslerie A, Fourrier A, et al. Etudes

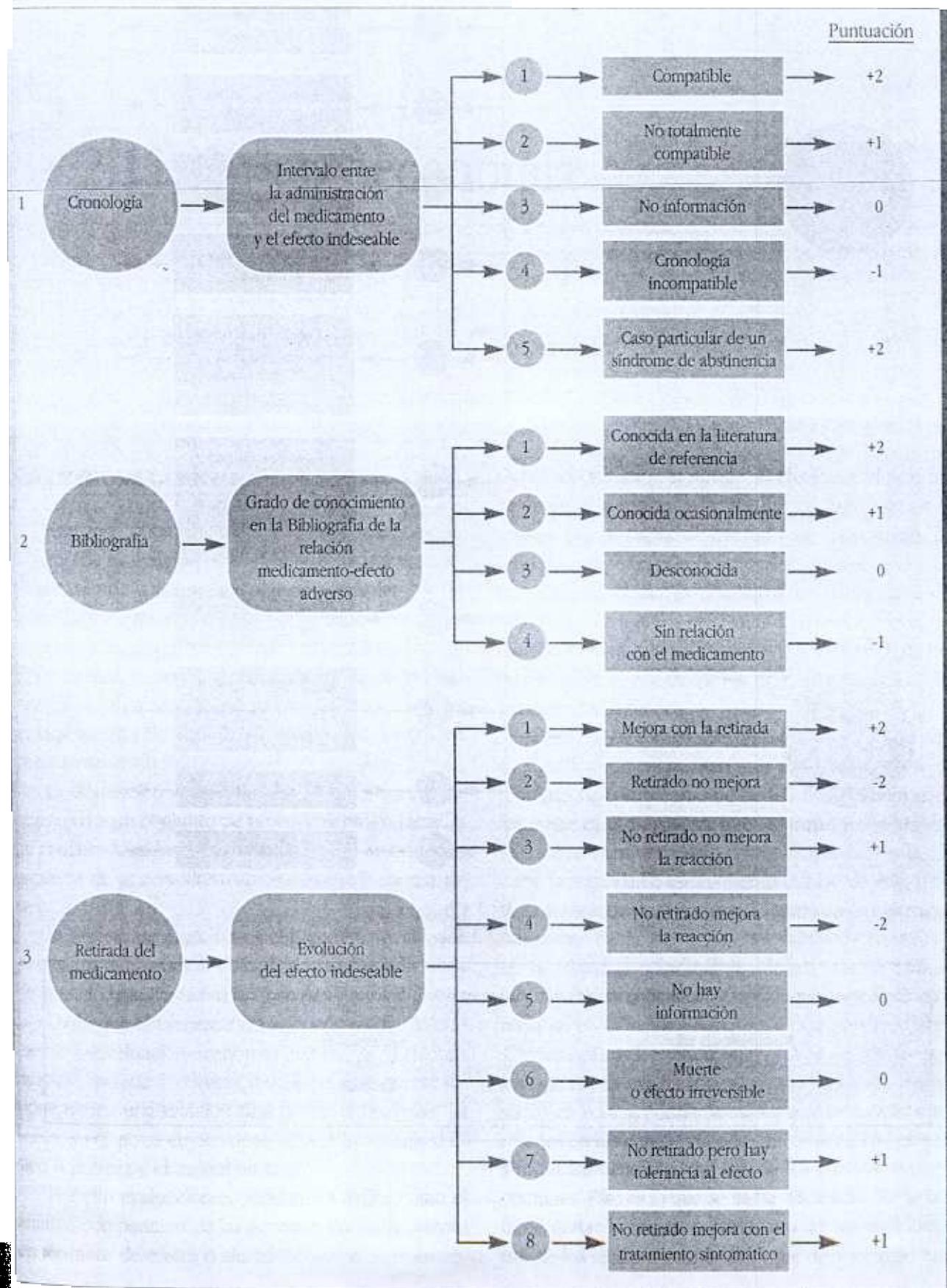
- de cohortes en pharmacovigilance, 2^a ed. ARME- Pharmacovigilance editions. Bordeaux, 1995.
13. Elguero J, Pérez Gutthann S. Bases de datos en farmacología y terapéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve (nº 18). Ediciones Doyma, Barcelona, 1996.

De Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. BMJ 1999; 319 (7217):1106-9.

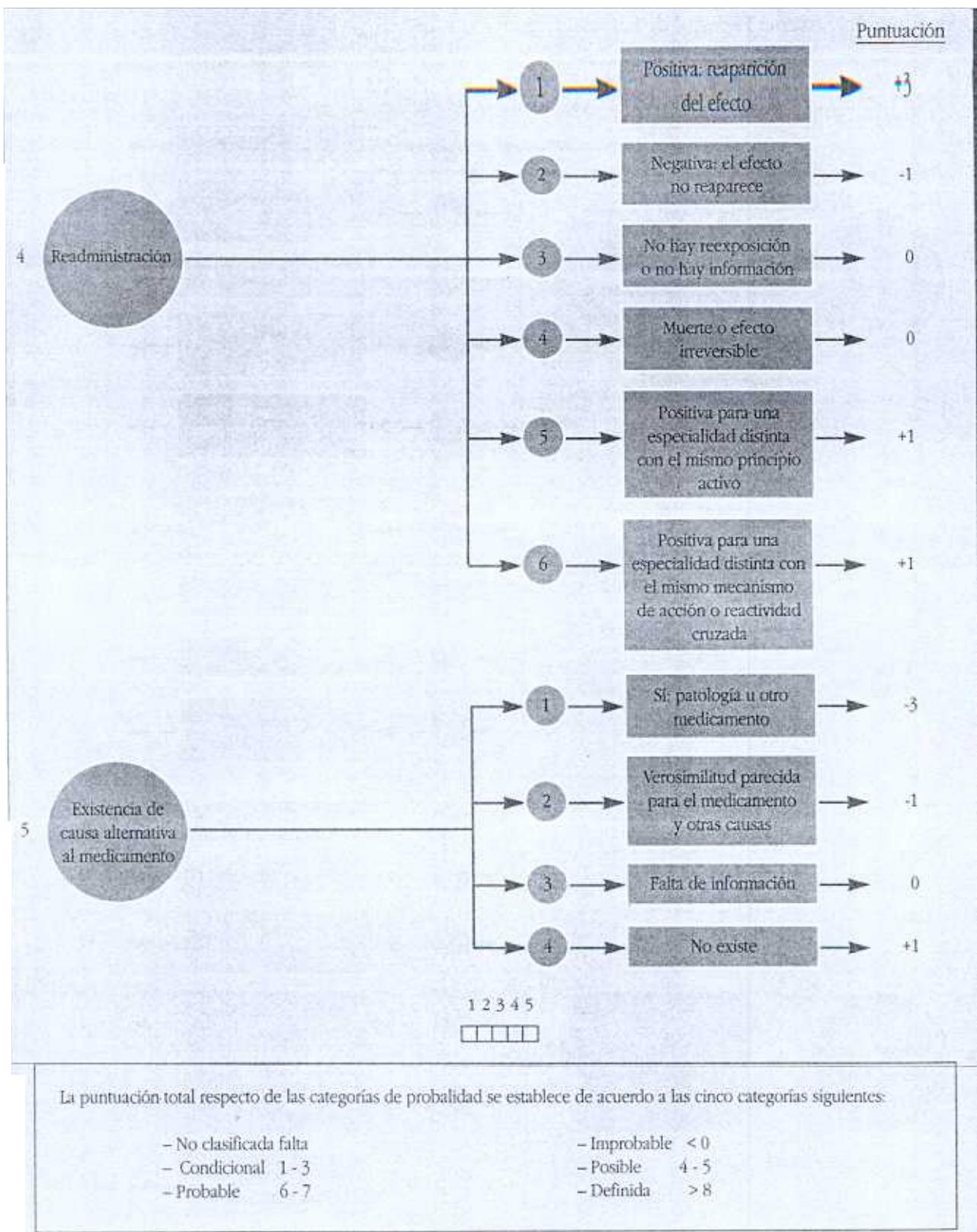
ANEXO 1

Facsimil de la tarjeta amarilla.

CONFIDENCIAL / IZKUTUKOA NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO SENDAGAI BATEN ERANTZUN EZBEHARREKOAREN SUSMOA																																																	
<p>1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).</p> <p>2. Notifique en la primera línea al fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.</p> <p>3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.</p> <p>4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.</p> <p>Por favor, cortar por la linea de puntos / Mesedes, puntuzko letrrotik abak.</p>																																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">NOMBRE DEL PACIENTE / GAIXOAREN IZENA</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">SEXO/SEXUA</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">EDAD/ADINA</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">PESO/PESUA (kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; padding: 5px;">(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción, indique también el número de historial para los pacientes hospitalizados).</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; padding: 5px;">(Erantzunen bat errepikatu den jokoteta, jaizkera espontaneoaren historia zehatzak).</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="vertical-align: top; width: 30%; padding: 5px;">MEDICAMENTO (I) / SENDAGAI (K) * (Indique el nombre comercial) (jaizkera merkatal izena)</td> <td rowspan="2" style="vertical-align: top; width: 15%; padding: 5px;">Dosis diaria y vía de admins. Egunailean dosis eta harribitza</td> <td colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Fechas / Datak</td> </tr> <tr> <td style="width: 15%; padding: 5px;">Comienzo Hasi</td> <td style="width: 15%; padding: 5px;">Final Amaitu</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; padding: 5px;">(Más de 20 líneas para 2 óticas)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; padding: 5px;">*Para las vacunas, indique número de lote / Tácnico, jaizkera leto zehatzak.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="vertical-align: top; width: 30%; padding: 5px;">REACCIONES / ERANTZUNAK</td> <td colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Fechas / Datak</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Desarrollo / Bulezka mota (P, ej. mortal, convulsiones, etc.) (Adib, heriotza, constip., ordoriduna, etc.)</td> </tr> <tr> <td style="width: 15%; padding: 5px;">Comienzo Hasi</td> <td style="width: 15%; padding: 5px;">Final Amaitu</td> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">(Adib, heriotza, constip., ordoriduna, etc.)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; padding: 5px;">OBSERVACIONES ADICIONALES / OHAR ERANGARRIAK</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; padding: 10px;"> <p>PERSONA QUE NOTIFICA / BERRIEMALEA: <input type="checkbox"/> Médico/Medikua <input type="checkbox"/> Farmacéutico/Farmazielaria <input type="checkbox"/> A.T.S./O.T.L. <input type="checkbox"/></p> <p>Nombre / Izena _____</p> <p>Dirección / Helbidea _____</p> <p>Población / Udalerria _____</p> <p>Teléfono / Telefono _____</p> <p>Fecha / Date _____</p> <p>Firma / Semea _____</p> <p>Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas <input type="checkbox"/> / Si desea información adicional <input type="checkbox"/> Mejorar, póngase letras más grandes / Tamaño de letra mayor <input type="checkbox"/> / Información en blanco para dar <input type="checkbox"/></p> </td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: right; padding: 5px;">PEGUESE POR AQUI</td> </tr> </tbody> </table>					NOMBRE DEL PACIENTE / GAIXOAREN IZENA	SEXO/SEXUA	EDAD/ADINA	PESO/PESUA (kg)	(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción, indique también el número de historial para los pacientes hospitalizados).				(Erantzunen bat errepikatu den jokoteta, jaizkera espontaneoaren historia zehatzak).				MEDICAMENTO (I) / SENDAGAI (K) * (Indique el nombre comercial) (jaizkera merkatal izena)	Dosis diaria y vía de admins. Egunailean dosis eta harribitza	Fechas / Datak		Comienzo Hasi	Final Amaitu	(Más de 20 líneas para 2 óticas)				*Para las vacunas, indique número de lote / Tácnico, jaizkera leto zehatzak.				REACCIONES / ERANTZUNAK	Fechas / Datak		Desarrollo / Bulezka mota (P, ej. mortal, convulsiones, etc.) (Adib, heriotza, constip., ordoriduna, etc.)	Comienzo Hasi	Final Amaitu	(Adib, heriotza, constip., ordoriduna, etc.)	OBSERVACIONES ADICIONALES / OHAR ERANGARRIAK				<p>PERSONA QUE NOTIFICA / BERRIEMALEA: <input type="checkbox"/> Médico/Medikua <input type="checkbox"/> Farmacéutico/Farmazielaria <input type="checkbox"/> A.T.S./O.T.L. <input type="checkbox"/></p> <p>Nombre / Izena _____</p> <p>Dirección / Helbidea _____</p> <p>Población / Udalerria _____</p> <p>Teléfono / Telefono _____</p> <p>Fecha / Date _____</p> <p>Firma / Semea _____</p> <p>Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas <input type="checkbox"/> / Si desea información adicional <input type="checkbox"/> Mejorar, póngase letras más grandes / Tamaño de letra mayor <input type="checkbox"/> / Información en blanco para dar <input type="checkbox"/></p>				PEGUESE POR AQUI			
NOMBRE DEL PACIENTE / GAIXOAREN IZENA	SEXO/SEXUA	EDAD/ADINA	PESO/PESUA (kg)																																														
(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción, indique también el número de historial para los pacientes hospitalizados).																																																	
(Erantzunen bat errepikatu den jokoteta, jaizkera espontaneoaren historia zehatzak).																																																	
MEDICAMENTO (I) / SENDAGAI (K) * (Indique el nombre comercial) (jaizkera merkatal izena)	Dosis diaria y vía de admins. Egunailean dosis eta harribitza	Fechas / Datak																																															
		Comienzo Hasi	Final Amaitu																																														
(Más de 20 líneas para 2 óticas)																																																	
*Para las vacunas, indique número de lote / Tácnico, jaizkera leto zehatzak.																																																	
REACCIONES / ERANTZUNAK	Fechas / Datak		Desarrollo / Bulezka mota (P, ej. mortal, convulsiones, etc.) (Adib, heriotza, constip., ordoriduna, etc.)																																														
	Comienzo Hasi	Final Amaitu	(Adib, heriotza, constip., ordoriduna, etc.)																																														
OBSERVACIONES ADICIONALES / OHAR ERANGARRIAK																																																	
<p>PERSONA QUE NOTIFICA / BERRIEMALEA: <input type="checkbox"/> Médico/Medikua <input type="checkbox"/> Farmacéutico/Farmazielaria <input type="checkbox"/> A.T.S./O.T.L. <input type="checkbox"/></p> <p>Nombre / Izena _____</p> <p>Dirección / Helbidea _____</p> <p>Población / Udalerria _____</p> <p>Teléfono / Telefono _____</p> <p>Fecha / Date _____</p> <p>Firma / Semea _____</p> <p>Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas <input type="checkbox"/> / Si desea información adicional <input type="checkbox"/> Mejorar, póngase letras más grandes / Tamaño de letra mayor <input type="checkbox"/> / Información en blanco para dar <input type="checkbox"/></p>																																																	
PEGUESE POR AQUI																																																	

ANEXO 2**Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.**

Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (continuación).



-Salud Pública, 2002;nº 12:12-13. Notificación de sospechas de acontecimientos adversos tras la vacunación.

Salud Pública

Osasun Publikoa

Boletín Epidemiológico de la Comunidad Autónoma del País Vasco
<http://www.euskadi.net/sanidad>



EUSKO JAURLARITZA
 GOBIERNO VASCO
 Osasun saila
 Departamento de Sanidad

SÍNDIC Índice CONTENIDOS

Vigilancia Epidemiológica

Enfermedad neumocócica en menores de 5 años en la CAPV.

2

Campaña de vacunación antigripal 2001.

4

Vigilancia de la gripe en la CAPV. Temporada 2001-2002.

5

EDO año 2001.

6

EDO año 2002, semanas 1-8.

7

Programas de Salud Pública

Impacto en salud de la contaminación atmosférica en el área del Gran Bilbao. Proyecto APHEIS 1998-2000.

8

Radiofrecuencias y Salud Pública.

10

Tribuna Abierta

Controversias en torno al screening mamográfico.

12

Notificación de sospechas de acontecimientos adversos tras la vacunación.

12

Informe: Infección invasiva neumocócica en la población pediátrica de Gipuzkoa.

13

Nota informativa del Comité Asesor de Vacunaciones de Euskadi sobre la vacunación frente al neumococo en la edad infantil.

14

Editorial

Han transcurrido casi 25 años desde que se transfirieron desde el Estado al Gobierno Vasco las competencias de Salud Pública, por cierto las primeras en materia de Sanidad. Ha sido largo el camino andado desde entonces. Un camino que parte, de una concepción de la salud pública ligada al ejercicio de la autoridad sanitaria y al control de las enfermedades comunitarias, con un carácter marcadamente benefactor. Un camino que se encuentra en nuestros días con un escenario absolutamente diferente, en el que los ciudadanos son protagonistas activos demandantes de cuidados que les protejan de los riesgos del medio ambiente, que garanticen la calidad de los alimentos que consumen, que eviten enfermedades a sus hijos, en definitiva pidan que se proteja y se promocione su bienestar. Lo transcurrido sólo constituye una etapa, porque las exigencias, promovidas por los cambios epidemiológicos, socio-económicos y culturales, van a ser cada vez mayores y aventuran, para el futuro, un largo y complejo recorrido.

Estamos en puertas de una nueva era en la que, por ejemplo, los conocimientos en genética y biología molecular van a revolucionar la forma de actuar sobre la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades. Van a ser tiempos en los que la nueva distribución demográfica va a originar necesidades de atención social y sanitaria cada vez mayores y, además, diferente. El desarrollo de nuevas tecnologías seguirá planteando interrogantes sobre su influencia en el medio ambiente y la salud de las personas. Además, los ciudadanos van a seguir requiriendo que la administración vele por su salud y tendrán en los medios de comunicación una sólida plataforma para sus reivindicaciones.

Debemos prepararnos ante el nuevo panorama, incorporando a nuestras actividades conocimiento científico e innovación, adaptándonos a los retos de la sociedad de la información, procurándonos una organización capaz de dar respuestas ágiles. Tenemos que elaborar, entre todos, un plan estratégico de desarrollo de la salud pública para los próximos años.

Rafael Cerdán Arandia
 Viceconsejero de Sanidad

Controversias en torno al screening mamográfico

Los programas de cribado mamográfico han estado acompañados desde su comienzo por la contreverse sobre la edad de las mujeres a la que deberían ser dirigidos, todo ello en base a la publicación de estudios que demostraban efectos sobre la mortalidad en mujeres a partir de los 40 años, seguidos de otros que limitaban este beneficio a partir de los 50 años. A este debate se viene a sumar, en enero de 2000, la publicación por Gotzsche y Olsen, en la revista *The Lancet*, de un metaanálisis sobre varios estudios anteriores, en el que concluían que no estaba justificado el screening mamográfico. No tardaron en aparecer publicaciones críticas con algunos aspectos de la metodología utilizada por el grupo de investigadores daneses. En octubre de 2001, una nueva publicación de los mismos autores, en la misma revista, no sólo reitera las conclusiones del primer estudio, sino que añade a la falta de justificación del cribado, la asociación del mismo con tratamientos más agresivos.

Toda esta polémica surge en torno al cáncer de mama que representa un problema de salud tanto por su magnitud (es el tumor maligno más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina en la mayoría de los países de nuestro entorno), como por la imposibilidad de intervenciones eficaces de prevención primaria, debido a que los factores relacionados con su aparición no son modificables (sexo, edad, antecedentes familiares). Todo ello hace que la prevención secundaria, mediante la detección temprana en programas de cribado dirigidos a población de riesgo, se plantea como la estrategia más efectiva para disminuir la morbilidad por esta causa.

La publicación de ensayos que demostraban disminución de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres sometidas a screening mamográfico (fundamentalmente a partir de los 50 años), propiciaron en la década de los 90 la puesta en marcha de programas poblacionales de cribado, encontrándose en este momento con programas de detección precoz de cáncer de mama, (en diferente grado de desarrollo) en todas las Comunidades Autónomas del Estado Español. Programas en los que el objetivo común es la disminución de la mortalidad por cáncer de mama, aspecto éste, que no es previsible alcanzar hasta pasados de 8-10 años desde su comienzo, y siempre a condición de que se cumplan otros objetivos intermedios. Para ello es necesario optimizar aspectos como la participación, la detección de tumores y la proporción de cánceres mínimos (los llamados indicadores predictores), minimizando por el contrario los efectos adversos, como dosis impartida, rellamadas, técnicas diagnósticas invasivas,

así como demoras y otros aspectos potencialmente generadores de ansiedad en la mujer, siendo necesario para su correcta evaluación la puesta en marcha de estrictos programas de garantía de calidad, que evalúen la estructura, la actividad y el proceso, así como los resultados en salud.

Con estos antecedentes, el Dpto. de Sanidad del Gobierno Vasco, tras la recomendación del Consejo Asesor sobre el Cáncer en Euskadi, puso en marcha el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama (PDPCM) de la CAPV en noviembre de 1995, dirigido a mujeres de 50 a 64 años, mediante mamografías bilaterales con carácter bienal. Actualmente y para toda la CAPV, sólo se han finalizado las dos primeras rondas, (se está llevando a cabo la 3^a ronda de cribado en toda la CAPV, excepto en Araba y Alto Deba, donde ya se ha comenzado la 4^a), por lo que no estamos en disposición de evaluar resultados en salud (entre ellos la supervivencia de las mujeres detectadas en el programa), ni la evolución de indicadores de salud, como la tasa de incidencia, y la tasa de mortalidad del cáncer de mama.

Sin embargo, si podemos analizar, entre otros, resultados de la actividad, que hasta la fecha arroja valores de participación cercanos al 80%, con tasas de detección en la primera ronda de 5,71 cánceres por mil mujeres exploradas, y del 4 por mil en segunda ronda, con una tasa de *tumores mínimos* (*Ca in situ* más invasivos menores o iguales a 1cm), del 42%, y un porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador del 77%. Todo ello con rellamadas inferiores al 9%, derivaciones a hospital del 1%, así como demoras medias de 3 días para la emisión de los informes y de 4 días para la derivación (de los casos con sospecha) al hospital de referencia. A estos resultados hay que añadir los de la Encuesta de Satisfacción de usuarias, de noviembre de 2001, en la que refieren estar satisfechas con el programa el 96% y 97%, respectivamente para la actividad de screening y el proceso hospitalario

Por todo ello, podemos decir que hasta la fecha, los indicadores (incluidos los denominados *predictores*), alcanzan o mejoran tanto los objetivos propios, como los estándares establecidos por el Programa Europa contra el Cáncer (ECC) de la Comisión Europea, teniendo que esperar unos años, para analizar otros indicadores como son los resultados en salud.

Garbiñe Sarriugarte Irigoien

Responsable del Programa de Detección Precoz
del Cáncer de Mama

Notificación de sospechas de acontecimientos adversos tras la vacunación

La vigilancia post-comercialización de los medicamentos en general, y de las vacunas en particular, es obligada debido a la imposibilidad de conocer durante los ensayos clínicos pre-comercialización el perfil de efectos adversos asociados a la vacuna. El motivo principal de este déficit de información es que antes de la comercialización de la vacuna, ésta solo se ha administrado a unos pocos miles de pacientes, generalmente menos de 5.000 y en consecuencia, los efectos poco frecuentes es improbable que hayan sido detectados.

De todos los sistemas de vigilancia post-comercialización de los medicamentos, la notificación espontánea mediante tarjeta amarilla (TA) ha demostrado ser el más eficiente. Así, por ejemplo, buena parte del conocimiento acerca de la seguridad de la vacuna contra el meningococo C, proviene de la comunicación en el Reino Unido de los acontecimientos adversos tras la administración de 15 millones de dosis de vacuna entre el otoño de 1999 y agosto de 2000. Las casi 8.000 tarjetas amarillas enviadas por los profesionales sanitarios

británicos permitieron establecer, con bastante aproximación, el perfil de efectos adversos de la vacuna y su balance beneficio/riesgo.

De manera similar al modelo británico, las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma Vasca decidieron, en su momento, canalizar a través de la notificación espontánea (mediante tarjeta amarilla) las sospechas de acontecimientos adversos tras la vacunación; sólo resta que la colaboración de los profesionales vascos sea similar a la británica. Los datos a cumplimentar en una tarjeta amarilla son mínimos, pero todos ellos necesarios. Se refieren, siguiendo de arriba abajo el ejemplar de TA cuyo facsímil se adjunta, a los siguientes apartados:

- Identificación del paciente. Nombre, edad, sexo y peso.
- Medicamentos/vacunas administradas, fecha de comienzo y final, dosis, vía y lote. Es conveniente señalar el nombre comercial de la vacuna.
- Reacción/es. Fecha de comienzo, final y desenlace.
- Observaciones. Cualquier dato complementario útil para el que no haya espacio específico en la tarjeta, como por

ejemplo, indicaciones referidas a analíticas y otras pruebas, a atención requerida por la reacción (ingreso hospitalario, p.ej.), etc.

- Identificación del notificador. Nombre, dirección, teléfono y fecha de la notificación.
- Finalmente, la tarjeta, mediante dos casillas adicionales, permite solicitar el envío de ejemplares de la misma y solicitar información adicional sobre el caso.

Aunque en el Centro de Farmacovigilancia del País Vasco se han recibido pocas TA relacionadas con vacunas, es indudable que dicha información existe por lo que animamos a los profesionales sanitarios (fundamentalmente médicos y enfermeras) a que comuniquen los acontecimientos adversos relacionados con la vacunación de los que tengan conocimiento.

Carmelo Agirre

Tribuna Abierta

Informe: Infección invasiva neumocócica en la población pediátrica de Gipuzkoa

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es la causa más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad y una de las principales causas de meningitis y bacteriemia. Es también responsable de enfermedades menos graves, como otitis media la cual genera una elevada demanda asistencial dada su elevada frecuencia. Un preocupante aspecto de la infección por neumococo en nuestro medio es la elevada resistencia que presenta a diversos antibióticos, lo que complica su tratamiento. El Servicio de Microbiología del Hospital Donostia ha seguido desde hace más de 20 años la infección neumocócica en Gipuzkoa desde diferentes aspectos (microbiológicos, epidemiológicos y clínicos) y en este momento se nos ha solicitado información sobre las formas más graves de la enfermedad en la población infantil en la última época para facilitar la evaluación de las nuevas actitudes terapéuticas y preventivas.

Todos los casos aquí incluidos fueron pacientes con enfermedad invasiva y en donde se aisló y caracterizó el *Streptococcus pneumoniae*. El agrupamiento de los casos fue el habitual en estos estudios, por ejemplo: se consideró que el caso fue de meningitis si se aisló el patógeno en el LCR o bien en el hemocultivo cuando la clínica y los hallazgos bioquímicos en el LCR fueron compatibles; se consideró que el caso fue de neumonía si se aisló el patógeno en el hemocultivo y la clínica y el estudio radiológico fueron compatibles. Los pacientes procedieron de toda Gipuzkoa con la excepción de los procedentes de la comarca del Alto Deba.

Para el cálculo de las incidencias se utilizaron los censos de población emitidos por el Instituto de Estadística del Gobierno Vasco (Eustat) de los años 1991 y 1996, restándose de la población censal las cifras correspondientes a la comarca no incluida Incidencia 1989-2001.- En Gipuzkoa desde 1989 a 2001 se constataron 98 casos de enfermedad invasiva neumocócica (EIN) en la población pediátrica (<15 años). La incidencia durante los trece años estudiados fue 8,2 episodios/100.000 habitantes/año. En <5 años fue 23,5; en <2 años fue 39,3; y en <2 meses fue 29/100.000 habitantes/año, respectivamente. La incidencia en los últimos tres años.- La incidencia de EIN se incrementó a lo largo del tiempo, de manera que fue mayor en los últimos tres años (1999-2001): 12,6 en <15 años; 34,5 en <5 años; 48,4 en <2 años; y 40,8/100.000 habitantes/año,

en <2 meses.

De los 98 casos de EIN, 20 fueron de meningitis. La incidencia de meningitis en <15 años fue 1,7 episodios/100.000 habitantes/año; en <5 años fue 4,4; y en <2 años fue 8,7 episodios/100.000 habitantes/año. No hubo casos de meningitis en <2 meses.

Serotipos.- Los neumocos causantes de EIN pediátrica (<15 años) cuyos serotipos están incluidos en las vacunas 7, 9 y 11-valente fueron responsables del 60% (57/95), 68,4% (65/95) y 75,7% (72/95) de los episodios, respectivamente. En <5 años, la representación fue mayor: 67,5% (50/74), 72,9% (54/74) y 78,3% (58/74).

Serogrupos.- Al estudiar las proporciones de neumocos de episodios de EIN cuyos serogrupos están relacionados antigenicamente (protección cruzada) con los serotipos de las vacunas 7, 9 y 11-valente se observó que en <15 años, estas fueron: 70,5% (67/95), 78,9% (75/95) y 86,3% (82/95), mientras que en <5 años fueron: 81% (60/74), 86,4% (64/74) y 91,8% (68/74).

La cobertura de la vacuna 7-valente de los episodios de meningitis fue del 75% (15/20) en <15 años y de 92,8% (13/14) en <5 años.

La distribución de los episodios según la presentación clínica fue la siguiente: 31 neumonias (31,6%), 20 meningitis (20,4%), 3 peritonitis (3%) y 44 bacteremias sin foco de infección (44,8%).

La mortalidad atribuible a EIN de los 98 casos fue del 1% (1 caso de sepsis neonatal). De los 20 casos de meningitis, aunque no hubo mortalidad 20% (4/20) tuvieron secuelas graves: hipoacusia (1), epilepsia (1), hidrocefalia (1) y pérdida de extremidades tras fallo multiorgánico (1).

La resistencia a penicilina se observó en 41,8% de las cepas (41/98). De ellas, 21 presentaron una concentración mínima inhibitoria de 0,12-1mg/L (21,4%) y 20 cepas alto nivel de resistencia o CMI \geq 2mg/L (20,4%). La determinación de la CMI de cefotaxima puso de manifiesto que 23 cepas (23,4%) tuvieron una CMI \geq 1 mg/L (17 cepas CMI =1 mg/L y 6 cepas CMI=2 mg/L).

Luis Iglesias y Emilio Pérez-Trallero,

Servicio de Microbiología Hospital Donostia.

ANEXO II

-Ponencia: Utilización del CMDB hospitalario como fuente de información en farmacovigilancia.
III Jornadas de Farmacovigilancia. Toledo. Octubre 2002.



**2^a MESA:
FUENTES DE INFORMACIÓN
EN FARMACOVIGILANCIA.**



III JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

M2-PON2

UTILIZACION DEL CMBD HOSPITALARIO COMO FUENTE DE INFORMACION EN FARMACOVIGILANCIA.

Carmelo Aguirre.

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca. Hospital de Galdakao.

INTRODUCCION

En diciembre de 1987 el Consejo Interterritorial de Salud acordó establecer en todo el Sistema Nacional de Salud el Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización (CMBD). El acuerdo suponía la concreción de una Orden Ministerial de 1984 (1), que había establecido la obligatoriedad del informe de alta hospitalaria de los pacientes atendidos en establecimientos sanitarios y los requisitos mínimos que debía incluir:

1. ser claramente inteligible.
2. identificar el hospital, la unidad asistencial en caso de estar diferenciada y el facultativo responsable del alta.
3. datos de identificación del paciente: número de historia clínica y de registro de entrada, nombre y apellidos, fecha de nacimiento y sexo, domicilio.
4. datos del proceso asistencial: día, mes y año de admisión; día, mes y año de alta; motivo del ingreso; motivo del alta; resumen de la exploración y de la historia del paciente; resumen de la actividad asistencial prestada al paciente, incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias.
5. En cuanto al diagnóstico, debe existir un diagnóstico principal, que hará referencia a la afección que después del estudio necesario, se establece que fue la causa del ingreso en el hospital, aunque en su estancia hayan aparecido complicaciones importantes e incluso otras afecciones. El diagnóstico principal quedará reflejado en el informe de alta, de manera que esté separado de los otros diagnósticos (aquellos que indican los procesos patológicos que no son el principal y que coexisten con el mismo). Deben excluirse los diagnósticos relacionados con un episodio anterior y que no tienen que ver con el que ha ocasionado la actual estancia hospitalaria.

Por último existe una variable que registra la causa externa de la enfermedad, que ha provocado el diagnóstico principal o los otros diagnósticos. Siempre se utiliza como clasificación complementaria al diagnóstico principal y a los otros diagnósticos.

Los diagnósticos y procedimientos son codificados con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-MC) de la American Hospital Association (AHA). Para las causas externas de la enfermedad se utiliza el Código E, Clasificación Suplementaria de las Causas Externas de Lesiones y envenenamientos. Según el rango de valores de E, podremos conocer el subgrupo terapéutico que ha ocasionado el efecto adverso.

De acuerdo con lo anterior, los datos del CMBD pueden agruparse en dos grandes apartados: Por un lado, los datos administrativos relativos al paciente (identificación, fecha de nacimiento, sexo y residencia) y al episodio (fechas de ingreso y alta, servicio de alta, tipo de admisión y de alta y tipo de financiación). Por otro lado, están los datos clínicos del episodio, entre ellos los diagnósticos (principal y secundarios), los procedimientos y fecha de intervención. La descripción completa de las variables del CMBD se encuentra en la tabla 1.

Además, en relación con el CMBD, un hecho notorio es que sus datos han sido progresivamente informatizados, en paralelo al desarrollo de dicha herramienta en los hospitales, de forma que en la actualidad, en muchos de ellos, es posible su consulta por medio de programas informáticos, lo cual facilita mucho la explotación de la información.

III JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA



Tabla 1. Variables del Conjunto Mínimo Básico de Datos de hospitalización (CMBD).

Variables administrativas	Variable clínicas
Identificación del hospital	Diagnóstico principal
Nº de historia clínica	Diagnósticos secundarios
Nº de asistencia	Procedimientos quirúrgicos y obstétricos
Fecha de nacimiento	Otros procedimientos
Sexo	Peso recién nacido
Residencia	Tiempo de gestación
Financiación	Código E. (causas de lesiones)
Fechas de ingreso y alta	
Fecha de intervención	
Circunstancias del ingreso y alta	
Médico o Servicio de alta	

En otro orden de cosas, desde hace 20 años viene desarrollándose en España la detección de efectos adversos a medicamentos, básicamente mediante su notificación espontánea (formulario de la tarjeta amarilla), siendo sus objetivos principales, de acuerdo con el programa internacional de la OMS, la identificación de efectos adversos a medicamentos desconocidos, graves y por fármacos de reciente introducción. Entre los problemas de funcionamiento que se han detectado resulta pertinente señalar la elevada infranotificación de efectos adversos graves en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Según cifras de la base de datos FEDRA del SEFV, globalmente, las notificaciones de procedencia hospitalaria son el 35% y 8,8% las de carácter grave (2). Si se tiene en cuenta que un efecto grave es generalmente atendido en el medio hospitalario, la probabilidad de que el mismo no sea notificado es muy elevada. Así, por ejemplo, un estudio encontró que solamente el 0,6% de los casos de reacción adversa diagnosticados en urgencias de un hospital fue notificado espontáneamente, cuando el 14,3% de los mismos requirió ingreso, lo que da idea de su gravedad (3).

Por tanto, la hipótesis de que el CMBD pueda servir para fines de farmacovigilancia parece factible, ya que la obligatoriedad de reflejar las variables diagnósticas del ingreso y el hecho de que las mismas se hallen codificadas, permite su consulta informática, habiéndose señalado su utilidad, entre otras, para: aumentar la detección de reacciones adversas graves, generar señales nuevas, realizar comprobaciones-estimaciones de incidencia, desarrollar estudios de fase IV, estimar costes de los ingresos hospitalarios debidos a RAM (4).

En esta exposición se describen los resultados de algunas experiencias llevadas a cabo, o en curso de realización, y se discuten los problemas que en su desarrollo se han detectado.

MATERIAL Y METODO

El Servicio Vasco de Salud (Osakidetza) dispone en cada uno de sus hospitales de un sistema informático (ASL 400), que contiene gran parte de la información de gestión de los pacientes que acuden al mismo. Este sistema incorpora además, diversas aplicaciones, como son el programa de generación de informes al alta hospitalaria (Infogen), el programa de gestión clínica de pacientes (Clinic) o la aplicación ExplorGRD, que utiliza la clasificación de enfermos hospitalarios por grupos homogéneos en cuanto a consumo de recursos y diagnósticos clínicamente similares (5), que permite, además, para fines de farmacovigilancia, buscar códigos relacionados con efectos adversos a medicamentos. Por razones diversas, entre ellas geográficas (el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma



III JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

Vasca se ubica en Bizkaia), los estudios se han realizado en el Hospital de Cruces, hospital de 900 camas, de nivel terciario, centro de referencia en la zona norte de España, y, en el Hospital de Galdakao, hospital general de 400 camas, ambos hospitales situados en Bizkaia.

En cuanto al método de trabajo, en primer lugar, se creó una lista informatizada de diagnósticos CIE-9 considerados como alertantes de una posible RAM (en total 577), similar a otras publicadas (6). Esta lista contiene tanto los códigos directamente relacionados con efectos adversos a medicamentos (códigos E), como aquéllos que pueden expresar una reacción adversa a medicamentos en determinados casos (3), por ejemplo, agranulocitosis. En cada estudio, el sistema ASL 400 del hospital fue interrogado sobre la existencia en el informe de alta de los pacientes, de algún diagnóstico alertante (tanto principal como secundario), obteniéndose una relación de pacientes conteniendo el código CIE-9, la descripción del mismo, el nº de historia clínica, la fecha de ingreso y alta, el servicio hospitalario, el nombre del paciente y el código de agrupación GRD. Cada caso referido en el listado fue analizado individualmente, mediante la lectura del informe de alta, obtenido a través del programa de gestión clínica de pacientes (Clinic), verificando si se trataba de una RAM, si ésta se produjo en el hospital o fue la causa del ingreso, y, si su descripción coincidía con los códigos asignados, con el fin de detectar los elementos susceptibles de mejora.

RESULTADOS

Detección de reacciones adversas en pacientes hospitalizados

En un estudio realizado en el Hospital de Galdakao (7), en el período enero-marzo de 2002 se produjeron 5.374 altas hospitalarias, y se detectaron 87 RAM (1,6 % de altas), 56 mediante los códigos E, 26 a través de otros códigos alertantes y 5 codificadas inadecuadamente. De los códigos E los más productivos fueron el E933.1 (fármacos que causan efectos adversos, antineoplásicos) (9 casos) y E935.3 (salicilatos) (7 casos); de los códigos alertantes el 995.2 (efecto adverso de fármaco no especificado) (5 casos). Los medicamentos implicados en las RAM fueron 102 y los grupos terapéuticos más frecuentes, el nervioso (32 casos), antineoplásicos (18), cardiovasculares (17), antiinfecciosos (15), hormonas (corticoides) (9). En cuanto a la distribución de RAM (total 111) por sistemas, los más afectados fueron el digestivo (28 casos), la sangre (22), SNC (13), piel (10), cardiovascular (10). En 44 casos la RAM motivó el ingreso, en 28 se produjo en la hospitalización y en 15 se detectó al ingreso. La calidad de la codificación fue buena, sólo el 5,7% (5 de las RAM) carecían de código alertante; otros defectos fueron errores en la asignación del medicamento a su grupo terapéutico y falta de uniformidad en la codificación de las intoxicaciones digitálicas o de las agranulocitos o anemia aplásica.

Detección de reingresos hospitalarios asociados a RAM

En un estudio realizado en el Hospital de Cruces (8), enero a diciembre de 2000, hubo 42.864 altas hospitalarias, y se detectaron 1.196 ingresos relacionados con RAM. Restringiendo a 60 días el período ventana máximo entre los ingresos para considerar que el reingreso pudiera estar causado por los medicamentos y, siguiendo la metodología antes indicada, se obtuvieron 121 reingresos relacionados con RAM, 65 hombres (53,7%) y 56 mujeres (46,3%). Los medicamentos implicados en las RAM fueron 105 y los grupos terapéuticos más frecuentes los antineoplásicos (78), los corticoides (8), cardiovasculares (5), el nervioso (4). En cuanto a la distribución de RAM (total 158) por sistemas, los más afectados fueron la sangre (84), el digestivo (31), endocrino-metabólico (14), y generales (12). En este estudio se encontraron algunos problemas, a diferencia del anterior, como la falta de codificación del medicamento responsable de la RAM (hubo 121 casos y sólo se identificaron 105 medicamentos). Es decir, que aún existiendo un diagnóstico de RAM (p.ej. código 995.2), éste no llevaba un segundo código concretando el medicamento (código E).



Estudio del coste de los ingresos hospitalarios causados por RAM

En un estudio realizado en el Hospital de Galdakao (9) (enero a diciembre de 1999) hubo 18.982 altas hospitalarias y se identificaron 125 admisiones (0,65%) causadas por una RAM. El coste total, estimado de acuerdo con la agrupación GRD de su diagnóstico, fue 39.940.195 pesetas. La estimación del coste de cada caso osciló desde 283.523 pts (episodio de sangrado intestinal asociado a AINE) a 481.543 pts (episodio de aplasia medular con ingreso en intensivos). Una extrapolación del coste al total de ingresos estimados de RAM durante el año (3-6% de los ingresos) encontró que el coste pudo haber sido entre 187 (3%) y 373 (6%) millones de pesetas y entre 43 y 93 millones/año los evitables. El estudio concluyó que la estimación del coste de las RAM puede ayudar a los gestores clínicos a decidir acerca de la rentabilidad de las medidas para evitarlas y que la clasificación GRD era una herramienta útil para la estimación del coste.

Estudio de amplificación de señales y estimación de incidencia

A raíz de la generación de la señal de rabdomiolisis asociada a cerivastatina (marzo 2000), se intentó una estimación de la incidencia de ingresos por dicha patología en el área de cobertura de los dos hospitales mencionados (toda Bizkaia excepto la capital), ya que se disponía del número de prescripciones del fármaco en el Área. Para su búsqueda en el CMBD se empleó el código CIE 728.89 (rabdomiolisis). Se identificaron algunos pacientes con dicho diagnóstico, pero ninguno conllevaba un diagnóstico RAM inespecífico (995.2, efecto adverso no especificado de fármaco) o tenía codificada la cerivastatina (E942.2, fármacos antilipémicos), por lo cual el estudio no se pudo continuar.

Este tipo de estudios es más exacto en el cálculo de la incidencia, cuando se trata de un medicamento de uso hospitalario, ya que en dicho caso el denominador de la incidencia es el número de pacientes expuestos y no una estimación basada en la prescripción.

Estudio de generación de señales

La búsqueda, tanto mediante alguno de los códigos específicos de medicamentos (serie E930 al E949) o de patologías seleccionadas y la posterior revisión de las historias clínicas obtenidas, la cual para ser productiva, en este caso, no puede limitarse a los episodios de ingreso hospitalario y ha de ampliarse al conjunto de la historia, permite el seguimiento y detección de asociaciones medicamento-reacción a fármacos utilizados en el tratamiento de la patología, sobre todo a las nuevas aportaciones terapéuticas y con mayor énfasis en medicamentos de uso exclusivo hospitalario. Ejemplos de lo anterior serían, en el momento de la introducción en el mercado de infliximab el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, susceptibles de recibir en algún momento el fármaco o pacientes VIH y nuevos antirretrovirales.

DISCUSION

La detección de efectos adversos causados por medicamentos a partir de los diagnósticos consignados en los informes de alta hospitalaria se viene realizando desde hace bastantes años, habiéndose publicado gran número de estudios en tal sentido, tanto en España (10) como en otros países (11). Desde el punto de vista metodológico, dichos estudios se han basado, generalmente, en la utilización de estrategias para la selección de los casos, dada la imposibilidad de consultar todos los pacientes que ingresan en un hospital, como son las listas de diagnósticos alertantes (3, 10), la pregunta directa a los médicos responsables, por parte de los monitores de cada estudio, u otras estrategias. El paso siguiente consistía en la revisión manual e individual de los informes contenidos en la historia clínica del paciente, habitualmente escritos a mano, para confirmar o descartar la sospecha de RAM, así como, recoger los datos pertinentes. Estos métodos han sido de indudable importancia en el pasado, permitiendo en muchos centros conocer el alcance del problema de los efectos adversos, si bien, dada su laboriosidad e importante consumo de tiempo no han sido, en general, experiencias continuadas en el tiempo, sino que se han limitado a períodos más o menos cortos (meses o años) a expensas de la disponibilidad de monitores (residentes o becarios) y de financiación expresa para su realización. Sólo



III JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

más recientemente se han publicado estudios con utilización de herramientas informáticas e incluyendo diagnósticos CIE-9 (12,13) y GRD (14). Los resultados de estos últimos estudios, en términos de rendimiento, han sido inferiores a los más clásicos. Así, en un estudio, antes citado (6), se observó que la detección de readmisiones hospitalarias asociadas a RAM mediante la utilización de diagnósticos CIE-9, fue del 0,5%, y la obtenida a través de la revisión de historias clínicas del 2,4%.

En otro orden de cosas, las limitaciones de la utilización de las nuevas herramientas de detección de RAM, basadas en el CMBD, son importantes, algunas inherentes al método. Una de las más relevantes, sin duda, es su absoluta dependencia de la mención expresa de la RAM, en el informe redactado por el médico; como resulta obvio, sólo lo que se transcribe es sujeto de codificación. Por una parte, es conocida la importante carga de prevención con la que funciona el pensamiento de la mayoría de los médicos, lógica por otra parte, que les hace ser precavidos en la atribución de la imputabilidad de un diagnóstico clínico a un medicamento, e incluso que cuando la misma se sospeche, la descripción adopte términos matizados como "probablemente relacionada" o "en asociación con". El tema se complica aún más si a lo anterior se añade la no infrecuente utilización de la historia clínica, informe de alta incluido, como prueba en las demandas judiciales por supuestas negligencias médicas, con la dificultad que suele presentarse para que los jueces diferencien entre términos de imputación como los anteriormente señalados.

Una segunda limitación se presenta en el nivel de la codificación de los diagnósticos referidos en el informe de alta. Este proceso es realizado, en los hospitales, por los Servicios de Documentación clínica. Por una parte, el carácter administrativo de este personal puede conllevar su desconocimiento de la terminología médica, y por añadidura de la farmacológica (asignación del medicamento a su grupo terapéutico), lo que puede llevar a codificación inadecuada; por otra, teniendo en cuenta que el proceso se realiza a través de la lectura del informe, es inevitable la variabilidad entre codificadores e incluso no pueden descartarse errores humanos. Un estudio, específicamente dirigido a validar los códigos asignados por el Servicio de Documentación a las RAM, analizó 22 casos de notificaciones hospitalarias que habían sido espontáneamente comunicadas por médicos del Hospital de Galdakao, producidas durante 1999 y 2000, y se comprobó que en 21 de los casos, en el sistema informático no se había codificado ningún código CIE-9 de RAM (inespecífico y/o código E), a pesar de que la RAM expresamente se describía entre los diagnósticos al alta en el informe (15). En este mismo sentido, en el estudio de detección de reingresos hospitalarios asociados a RAM, realizado en el Hospital de Cruces (8), se observó, como se ha comentado en el apartado resultados, un cierto número de casos en los que faltaba la codificación del medicamento responsable de la RAM, es decir, existía un diagnóstico de RAM (p. ej. código 995.2), y no un segundo código concretando el medicamento (código E), lo cual impedía identificarlo. Como quiera que cada caso se comprobaba mediante la lectura del informe de alta en la pantalla del ordenador, se pudo determinar que dicha omisión de diagnóstico se debía, en la mayor parte de los casos, a que el medicamento problema no estaba escrito en el informe. En este orden de cosas merece subrayarse la evolución en positivo, en nuestro caso, de los estudios de validación de códigos, y así, tal como se ha señalado en los resultados, en el estudio cronológicamente más moderno (7), sólo el 5,7% de los casos de RAM detectados carecían de código alertante, lo que contrasta con los datos del estudio antes mencionado (15), que aún siendo del mismo hospital, correspondían a dos y tres años antes. Otro problema detectado es la falta de uniformidad en la codificación de un mismo diagnóstico, es el caso de las intoxicaciones digitálicas (no siempre codificado como E942.1) o de las agranulocitosis y anemia aplásica, observado en otro de los estudios (7).

Por otra parte, la propia clasificación CIE-9 tiene algunas limitaciones en cuanto a los términos relacionados con RAM y su adecuación a la definición de reacción adversa de la OMS. Así por ejemplo, no existe un solo código diagnóstico de RAM, el más relacionado puede ser el 995.2, pero existen códigos específicos para otras reacciones, como es el caso de la diarrea alérgica o el shock por anestésicos. Algo similar sucede en cuanto a los términos E, la definición de RAM de la OMS incluye códigos CIE-9 de series diferentes, como la E850-E858.9 y la E930-E949.9.

III JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA



Por otra parte, el sistema, en general todo lo concerniente a la historia clínica en cuanto documento, está diseñado por adición, en la misma, a partir de su apertura, se incorporan documentos constantemente, diagnósticos en nuestro caso, lo cual puede generar falsos positivos en la detección, ya que aunque por norma los diagnósticos relacionados con un episodio anterior deben excluirse, algunos códigos de reacción a un medicamento, incluso diagnósticos confirmados alergológicamente, se arrastran, en ocasiones, en nuevos ingresos, con la consiguiente confusión.

Finalmente, aunque bien se podría decir a la inversa, inicialmente, un problema del sistema de codificación es que, al menos en nuestros hospitales, los diagnósticos, sobre todo los secundarios, son asignados en el momento del alta, con lo que algunos de los estudios se convierten obligadamente en retrospectivos, lo que impide, entre otras cosas, la comprobación de datos a través del propio paciente, con los sesgos que ello conlleva.

Como conclusión puede decirse que a pesar de los problemas y limitaciones señaladas y de otras no expuestas, el CMBD puede ser de importante ayuda como fuente de información en farmacovigilancia, entre otras posibilidades, permite superar, al menos en parte, la importante infranotificación existente en el medio hospitalario, la detección de reacciones adversas graves y reacciones a nuevos medicamentos, incluidos los de uso exclusivamente hospitalario. El conocimiento con profundidad del proceso de codificación en el Servicio de Documentación resulta imprescindible antes de iniciar cualquier estudio utilizando el CMBD. La interacción con dicho servicio puede favorecer ambos procesos, el de codificación y el de farmacovigilancia.

AGRADECIMIENTO

A Montserrat García, mi compañera en el Centro de Farmacovigilancia del País Vasco, por su paciente lectura crítica de este manuscrito.

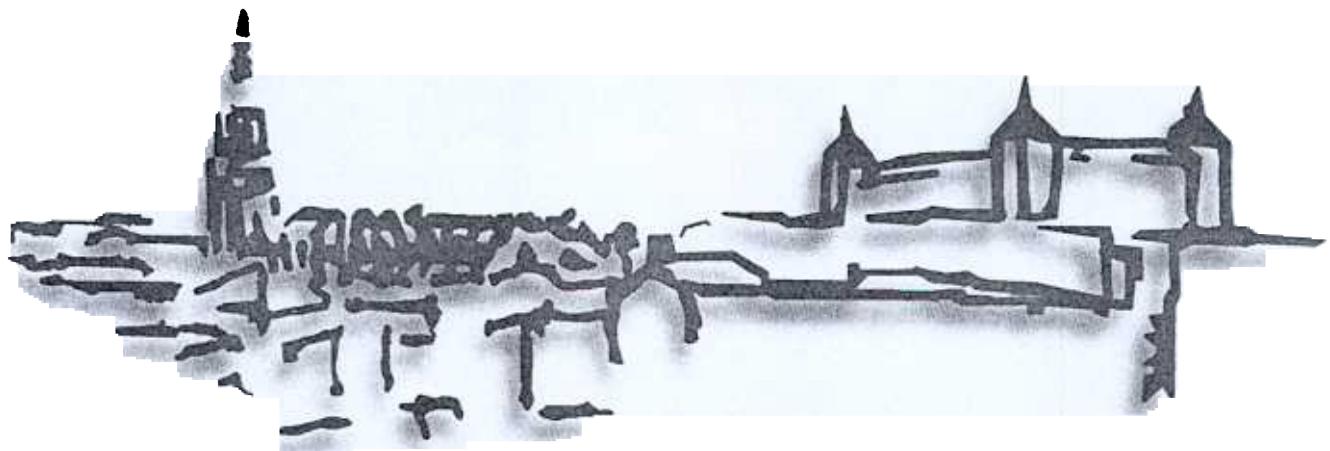
REFERENCIAS

- (1). Orden Ministerial de 6 de septiembre de 1984, del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: BOE nº 221 de 14 de septiembre de 1984.
- (2). Grupo IFAS. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Jarpyo, Madrid: 1998; 37-61.
- (3). Muñoz MJ y cols. Med Clin (Barc) 1998; 111:92-98.
- (4). Torelló J. Arch Fac Med Zaragoza 2001; 41 (supl. I): 24-28.
- (5). Manual de descripción de los grupos relacionados por el diagnóstico GRD. AP-GRD (v. 14.1). Osakidetza 2000: 7-10.
- (6). Stowasser D y cols. Austral J Hosp Pharm 2000; 30: 47-53.
- (7). Aguirre C y cols. Libro de resúmenes. XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Pamplona: 2002.
- (8). Matarranz A y cols. Arch Fac Med Zaragoza 2001; 41 (supl. I): 35.
- (9). Aguirre C y cols. Libro de resúmenes. V Jornadas de gestión y evaluación de costes sanitarios. Bilbao: 2000: 52.
- (10). Armadans L y cols. Med Clin (Barc) 1988; 91: 124-127.
- (11). Einarson T. Ann Pharmacother 1993; 27: 832-840.
- (12). Thomas JW y cols. Med Care 1991; 29: 377-394.
- (13). Hewitt J. Aust J Hosp Pharm 1995; 25: 400-403.
- (14). Thomas E y cols. BMJ 2000; 320: 741-744.
- (15). García M y cols. Arch Fac Med Zaragoza 2001; 41 (supl. I): 68.

**-Comunicación poster. III Jornadas de Farmacovigilancia
Toledo. Octubre 2002.**

III JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

Toledo, 25 y 26 de octubre de 2002



**La Farmacovigilancia en la
sociedad de la información**

LIBRO DE RESÚMENES

III JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA



P-25

REINGRESOS HOSPITALARIOS CAUSADOS POR REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.

B.Ruiz, C.Aguirre, M.García, J.M.Rodríguez

Centro de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao.

OBJETIVOS: Estudiar de manera prospectiva los reingresos hospitalarios causados por reacciones adversas a medicamentos (RAM). Valorar la utilidad de los códigos asignados en el informe de alta como método de detección de RAM mediante la utilización del CMBDH.

MÉTODOS: Durante 10 meses (julio-2001 a mayo-2002) se estudiaron todos los ingresos no programados de pacientes que contaban con un ingreso en el mismo hospital en los dos meses anteriores; se analizaba para cada caso la relación entre la medicación al alta del ingreso anterior (obtenida de los informes de alta disponibles en una aplicación informática) y la causa del ingreso. Tras el seguimiento personalizado del ingreso actual, eran detectados aquellos reingresos asociados a RAM, excluyéndose los casos en los que la RAM ocurría durante la hospitalización. Las RAM fueron codificadas y evaluadas por los profesionales del Centro de Farmacovigilancia, previa realización de una anamnesis farmacológica al paciente (tras solicitud del consentimiento expreso).

Paralelamente, se analizó la codificación de los diagnósticos (CIE-9-MC), realizada por el Servicio de Documentación, para cada caso de reingreso asociado a RAM, comparándose dicha codificación con la que los profesionales del Centro de Farmacovigilancia le otorgaron.

RESULTADOS: Durante el periodo de estudio hubo 16045 ingresos hospitalarios, de los cuales 1065 fueron reingresos no programados. Se detectaron 53 reingresos asociados a RAM (5% del total de reingresos no programados), de ellos, en 50 (94.3%) la RAM fue causa del reingreso (diagnóstico principal) y en 3 (5.7%) la RAM fue diagnóstico secundario y prolongó la estancia hospitalaria. Según criterios de gravedad de la UE, todas las RAM se consideraron graves. Los medicamentos causantes del reingreso asociado a RAM fueron, principalmente, los cardiovasculares (incluido diuréticos) 11 casos (20.8%), antineoplásicos 9 (17%), acenocumarol 7 (13.2%), glucocorticoides 4 (7.5%) y opioides 3 (5.7%). Se detectaron un total de 88 RAM, de las cuales las más comunes afectaron al sistema gastrointestinal (23.6%), a la sangre (18%) y al organismo en general (12.4%). En base a los criterios de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia, el 35.9% de las RAM resultaron posibles, 59.8% probables y 4.3% definidas.

De todos los reingresos asociados a RAM, el 45.3% hubiesen sido detectados mediante la búsqueda de los códigos asignados en el informe de alta en el sistema informático hospitalario. Ningún caso fue notificado espontáneamente.

CONCLUSIONES: El seguimiento prospectivo de los reingresos hospitalarios confirma que un importante número de ellos es debido a RAM. Más de la mitad de los casos no hubiesen sido detectados mediante la utilización de los códigos asignados en el informe de alta, lo que indica la necesidad de trabajar conjuntamente con el Servicio de documentación para mejorar la codificación. Se constata, así mismo, la infranotificación espontánea en el medio hospitalario, lo que conlleva una infradección de RAM graves.

-Comunicación poster. XVIII Congreso Nacional de Farmacología Clínica. Pamplona. Octubre 2002.



REVISTA DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE NAVARRA



XVIII Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de Farmacología Clínica

Pamplona 9 de octubre 2002

FACULTAD DE MEDICINA



Clínica Universitaria
Universidad de Navarra

Declarado de interés sanitario por el MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Número Especial

**XVIII Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de Farmacología Clínica**

**Pamplona, Navarra
Del 17 al 19 de octubre 2002
Facultad de Medicina**

50º aniversario
1952-2002
Universidad
de Navarra



Existe una pandemia de resistencias entre los aislados clínicos de *Streptococcus pneumoniae*, el aislado más frecuente en infección respiratoria. Las resistencias suelen ir asociadas (co-resistencias) pudiendo ser superadas mediante el incremento de la dosis en el caso de β -lactámicos (aminopenicilinas) pero no en el de los macrólidos ($MIC_{90} = 64 \mu\text{g/ml}$) en España debido a la alta prevalencia del fenotipo de resistencia constitutiva¹ y las antiguas quinolonas². La problemática neumococo y resistencias se ha estudiado en España desde el punto de vista de su origen temporal³ y geográfico⁴ en relación con el consumo selectivo de antibióticos, y desde el punto de vista de la situación actual¹ y de su clonalidad genética⁵. Asimismo se ha estudiado en nuestro país la superación de las resistencias por parte de la amoxicilina desde el punto de vista farmacodinámico *in vitro*⁶, en modelos animales de otitis^{7,8}, neumonía⁹ y sepsis¹⁰, y *ex vivo* en voluntarios sanos¹¹. El sinergismo de la amoxicilina con la inmunidad inespecífica se ha investigado en estudios *in vitro*¹² y ensayos Fase I en humanos¹³. Con respecto a la inmunidad específica, son importantes las alternativas para frenar el problema de las resistencias basadas en el sinergismo entre antibióticos que actúan en la superficie celular (β -lactámicos) y factores inmunes¹⁴ que actúen en el mismo lugar (anticuerpos que poblacionalmente adquirirán importancia tras la introducción de la vacuna). En modelos animales, la capacidad de la amoxicilina para reducir la bacteriemia por *S. pneumoniae* serotipo 6 penicilin-resistente¹⁵ quedaba aumentada¹⁶ por la capacidad que también presentaban los anticuerpos específicos¹⁷, traduciéndose en una reducción de la mortalidad incluso con concentraciones séricas subinhibitorias¹⁸. El desarrollo de inmunoprotección, junto con la antibioticoterapia, para superar las resistencias puede potencialmente proveer nuevas estrategias que reduzcan la mortalidad¹⁹.

Bibliografía

1. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3334-40.
2. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3481-2.
3. J Antimicrob Chemother 2000;46:767-73.
4. J Clin Microbiol 2002;40:159-64.
5. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2955-7.
6. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2904-6.
7. J Infect Dis 2000;181:646-52.
8. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:859-62.
9. J Antimicrob Chemother 1996;38:227-36.
10. J Chemother 2001;13:118-25.
11. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1389-91.
12. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:512-6.
13. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:40-3.
14. Rev Esp Quimioter 2001;14:17-21.
15. J Antimicrob Chemother 2002;49:331-5.
16. J Antimicrob Chemother 2001;48:594-5.
17. Clin Exp Immunol 2002;128:411-5.
18. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1340-4.
19. Clin Microbiol Rev 2000;13:602-14.

Marcadores de resistencia para grupos antibióticos: el efecto de clase como condicionante de la prescripción en infección respiratoria comunitaria

Aguilar L¹, Giménez MJ¹, Calvo A², Prieto J²

¹Dpto. Médico, GlaxoSmithKline, Tres Cantos. ²Dpto. Microbiología, F. Medicina, Univ. Complutense. Madrid

Clásicamente se ha considerado a la penicilina, eritromicina y ciprofloxacino como marcadores de resistencia de grupo de los β -lactámicos, macrólidos y quinolonas, respectivamente. Sin embargo la influencia de la resistencia a los marcadores en el resto de compuestos del grupo no siempre es homogénea definiéndose como "Efecto de clase" aquella situación en que la disminución de la sensibilidad al marcador de grupo influye por igual a todos los fármacos de la misma clase antibiótica. Para establecer diferencias, debe analizarse la influencia de forma binomial fármaco-microorganismo.

En relación con *S. pneumoniae*, para β -lactámicos y quinolonas, la resistencia del marcador de grupo disminuye fuertemente la actividad de los antibióticos menos potentes del grupo. Así la resistencia a penicilina implica en un mayor grado resistencia a cefalosporinas orales que a aminopenicilinas, con una traducción *in vivo* de menor eficacia terapéutica (Rev Esp Quimioter 2001; 14:17-21). En el caso de las quinolonas, la resistencia a ciprofloxacino implica resistencia a las antiguas quinolonas (Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2265-7), también con traducción *in vivo* (modelos animales) y en humanos (Rev Esp Quimioter 2001;14:17-21); sin embargo, esta influencia es menor en el caso de las nuevas quinolonas (moxifloxacino, gemifloxacino, gatifloxacino...). En relación con los macrólidos, el efecto de clase es dependiente de la prevalencia del fenotipo de resistencia: la resistencia a eritromicina implica resistencia a todos los macrólidos si el fenotipo de resistencia es constitutivo (MLS_B), mientras que no son afectados los macrólidos de 16 átomos en el fenotipo de resistencia por bomba de eflujo (M). En España el fenotipo de resistencia constitutivo es predominante (90%) en *S.pneumoniae* (Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3330-40) y por tanto, la eritromicina es un buen marcador de grupo ya que la resistencia a eritromicina implica resistencia a todos los macrólidos.

En relación con *S. pyogenes* y macrólidos, en España, el efecto de clase no es completo, ya que el fenotipo de resistencia a eritromicina es por bomba de eflujo (M), lo que no implica resistencia a los macrólidos de 16 átomos (Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3330-40), siendo por tanto la eritromicina un buen marcador de grupo para los macrólidos de 14 y 15 átomos (claritromicina, azitromicina...) pero no para los de 16 átomos (josamicina..).

Las recomendaciones de prescripción empírica basadas en la farmacopepidemiología de las resistencias, recomendando la utilización de los antibióticos menos influidos por la resistencia del marcador de su grupo, pueden ayudar a contrarrestar la diseminación de las resistencias de los patógenos respiratorios prevalentes en la comunidad.

Detección de reacciones adversas a medicamentos en el hospital a través de registros informatizados

Arias María Antonina, Ruiz Borja, García Montserrat,

Rodríguez Sasiain Jose Miguel, Aguirre Carmelo

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca. Hospital de Galdakao. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza). Galdakao (Bizkaia)

Objetivos: Existe una importante infranotificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en nuestros hospita-

les, lo cual puede explicar, en parte, que en el conjunto del Sistema Español de Farmacovigilancia, las RAM graves constituyan sólo el 8,8%. Por ello, es necesario desarrollar métodos que complementen la notificación espontánea. En este trabajo se ha explorado la utilidad de la información contenida en los sistemas informáticos hospitalarios para la detección de RAM y se ha evaluado la calidad de codificación de los diagnósticos relativos a RAM en los registros informáticos.

Material y métodos: El estudio se realizó sobre el sistema informático (ASL 400) de un hospital general de 400 camas. Durante el período enero-marzo de 2002 se consultaron en el ASL 400 los pacientes ingresados que tuvieran un diagnóstico E (CIE-9), de los que expresan una RAM, y además, mediante una aplicación informática (ExploGRD), una lista de códigos considerados alertantes de una RAM. La conjunción de ambos métodos, en total 366 códigos, generó un listado de pacientes, con su número de historia y fecha de alta. Mediante otra aplicación informática, se leyó el informe de alta, comprobándose si se trataba de una RAM, y en su caso, si se produjo en el hospital o fue la causa del ingreso. A continuación, se analizaron los informes cuya descripción no coincidía con la codificación para detectar el elemento susceptible de mejora.

Resultados: En el período indicado se produjeron 5.374 altas hospitalarias y se detectaron 87 RAM (1,6% de altas), 56 mediante los códigos E, 26 a través de los códigos alertantes y 5 no codificadas. De los códigos E los más productivos fueron el E933.1 (fármacos que causan efectos adversos, antineoplásicos) (9 casos) y E935.3 (salicilatos) (7 casos); de los códigos alertantes el 995.2 (efecto adverso de fármaco no especificado) (5 casos). Los medicamentos implicados en las RAM fueron 102 y los grupos terapéuticos más frecuentes el nervioso (32 casos), antineoplásicos (18), cardiovasculares (17), antiinfecciosos (15), hormonas (corticoides) (9). En cuanto a la distribución de RAM (total 111) por sistemas, los más afectados fueron el digestivo (28 casos), la sangre (22), SNC (13), piel (10), cardiovascular (10). En 44 casos la RAM motivó el ingreso, en 28 se produjo en la hospitalización y en 15 se detectó al ingreso. La calidad de la codificación fue buena, sólo el 5,7% (5 de las RAM) carecían de código E o alertante; otros defectos fueron errores en la asignación del grupo terapéutico y falta de uniformidad en la codificación de las intoxicaciones digitálicas o de las agranulocitosis o anemia aplásica.

Conclusiones: El sistema informático hospitalario es útil como fuente de detección de RAM graves. Los problemas de codificación observados indican la necesidad de trabajar de forma conjunta con el servicio de Documentación, para mejorar la capacidad de detección.

Determinación de cafeína en plantas medicinales por cromatografía líquida

Alastrué Y, Al-Ja'fari A-H, Costa J, Salvà P
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

La cafeína, alcaloide perteneciente a la familia de las metilxantinas, es conocida por su efecto estimulante. Es consumida en distintas infusiones y bebidas refrescantes a base de extractos de determinadas plantas.

En este estudio se determina la cantidad de cafeína presente en especímenes de plantas medicinales como Zallouh y té.

El Zallouh se consume como infusión y procede de Oriente Medio, concretamente del Líbano, donde se utiliza para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Del té, originario de Asia, se estudian dos de sus variedades: el té negro, elaborado a partir de un proceso de fermentación, y el té verde, que no está sometido a dicho proceso.

La determinación analítica para cuantificar la cafeína del Zallouh y de dos variedades de té: té negro y té verde se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector ultravioleta y utilizando teofilina como patrón interno.

Previamente se realizó la validación del método analítico, calculando la linealidad en un rango de concentraciones, el recovery, la precisión y exactitud intra-día e inter-día.

Los cromatogramas obtenidos a partir del método de HPLC descrito, permitieron calcular el porcentaje de cafeína contenido en cada una de las plantas medicinales.

Revisión de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) en la publicación oficial de la academia española de dermatología y venereología

Aldao A, Requena G, Fernández-Quintana E¹, García M¹, Ramos-Pérez B, Boada JN
Servicio de Farmacología Clínica. ¹Centro de Farmacovigilancia de Canarias. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife

Objetivo: Analizar la incidencia de notificación de RAM cutáneas en la revista española "Actas Dermo Sifiliográficas"; estudiar las características de los pacientes para establecer potenciales factores de riesgo, fármacos sospechosos, reacciones cutáneas más frecuentes y calidad de las publicaciones, según las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y revisiones similares en la literatura.

Método: Revisión de los resúmenes de comunicaciones y pósters presentados en los Congresos de la Academia Española de Dermatología y Venereología, publicados en la revista "Actas Dermo-Sifiliográficas" desde el año 1997 a Mayo 2002.

Resultados: De 2220 publicaciones, 329 estaban relacionadas con fármacos y 182 correspondientes a sospechas de RAM (8,2% del total de publicaciones y 55,3% de las publicaciones sobre fármacos). Sólo 9 (4,9%) se localizaron en la base de datos FEDRA, a pesar de ser identificadas como graves 32 (notificadas 3) y como inesperadas 56.

Con la información disponible se clasificaron las reacciones según el algoritmo de Karch y Lasagna: definidas (31,3%), probables (27%), posibles (26,7%), condicionales (7,1%) y no clasificables (7,7%). Los fármacos considerados sospechosos con mayor frecuencia fueron los quimioterápicos y los antibióticos (los más frecuentes penicilina y cotrimoxazol) y la vía de administración la oral (53,3%). La RAM cutánea más frecuente fue el exantema. El grupo de edad más afectado fue el comprendido entre los 61 y 75 años. Por sexo se detectaron 82 mujeres y 57 hombres, no apareciendo este dato en 49 casos.

**-Comunicación poster. XLVII Congreso Nacional
de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
Barcelona. Septiembre 2002.**

FARMACIA

HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN
CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE FARMACIA
HOSPITALARIA

Vol. 26, Suplemento - Septiembre 2002

XLVII Congreso Nacional de la SEFH

EDITORIAL

- El valor de la terapéutica
J. Ribas, M. Velázquez

1

COMUNICACIONES POSTERS

■ Atención farmacéutica en pacientes externos	3
■ Atención farmacéutica en pacientes ingresados	22
■ Dispensación de medicamentos	35
■ Farmacocinética y toxicología	45
■ Farmacoeconomía y estudios de utilización de medicamentos (EUM)	55
■ Farmacotecnia	80
■ Gestión	87
■ Investigación y ensayos clínicos	100
■ Nutrición clínica	105
■ Oncohematología	109
■ Pediatría	123
■ Seguridad de medicamentos	126
■ Otros	137
■ ÍNDICE DE AUTORES	146

tar una carta comunicando a los clínicos la necesidad de que prescriban la medicación que sus pacientes deben tomar mientras estén ingresados de modo que pueda ser controlada desde el Servicio de Farmacia y Enfermería. Con dicha medida se intentan evitar errores de medicación.

2. Se realiza un segundo corte con el siguiente balance:

48 pacientes de los cuales, 25 (52,08%) mantienen el tratamiento domiciliario:

—15 (60%) del grupo A.

—10 (40%) del grupo B y en 5 casos nos advierten que el médico tiene conocimiento de ello. Se detecta 2 casos de terapia respiratoria con 1 caso de duplicidad y 1 de terapia cardíaca.

Conclusiones: La supervisión de los tratamientos crónicos de los pacientes ingresados, es de elevada importancia a la hora de evitar errores de medicación.

A pesar de haber conseguido invertir los porcentajes gracias a la medida tomada por la Comisión de Farmacia y dado que el riesgo de que se produzcan dichos errores es elevado, se propone como medida adicional, que el Servicio de Enfermería realice un informe al ingreso del paciente, con la medicación que toma habitualmente incluyendo aquélla que tomaba hasta 4 días previos al ingreso. Este informe se incluirá en la historia clínica y el médico responsable, prescribirá o no, según la actuación que considere oportuna seguir.

► (90) Implantación de un protocolo de uso restringido para antibióticos de amplio espectro

S. Montesinos Ortí, S. Rabell Íñigo, M. J. Herrero López, M. C. Mira Sirvent
Servicio de Farmacia Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia

Introducción: En España el consumo de antibióticos es muy importante, en el ámbito hospitalario este tipo de fármacos supone del 15 al 40% del gasto total de medicamentos (1).

Es preciso obtener una mejor eficiencia en el uso de los mismos, definiéndola como la consecución del mayor grado de eficacia con el menor coste posible (2).

Objetivos: Los objetivos en la utilización racional de los antibióticos deben ser: La consecución de un correcto tratamiento antiinfeccioso, la disminución de la aparición de resistencias y el control de los costes producidos.

Nuestro estudio se basó en comprobar como afectó a la prescripción del antibiótico imipenem/cilastatina la implantación de un protocolo de uso restringido, y si esta se hizo más racional.

Métodos: Se seleccionó como ejemplo de medicamento de uso restringido el imipenem/cilastatina, antibiótico del grupo de los carbapenémicos con acción bactericida y un espectro antibacteriano extraordinariamente amplio.

La sección de enfermedades infecciosas del Servicio de Medicina Interna en colaboración con el Servicio de Farmacia desarrolló el protocolo de uso restringido para este fármaco, y posteriormente fue sometido a la aprobación de la comisión de enfermedades infecciosas del hospital.

En este protocolo se aprobaba la utilización de este antibiótico únicamente para los siguientes casos:

—Infecciones comunitarias:

- Sospecha de infección grave de origen polimicrobiano.
- Antecedentes de ingreso en el último mes, tratados con antibióticos y posibilidad de gérmenes multiresistentes.
- Infección intraabdominal.
- Infecciones severas de partes blandas producidas por heridas punzantes.
- Neumonías de la comunidad graves.
- Septicemias.

—Infección nosocomial:

- Infección grave sospechosa de germen gram negativo multirresistente.
- Neumonía nosocomial.
- Infecciones documentadas causadas por gérmenes gram-resistentes a otros antibióticos (adjuntar copia del antibiograma).

—Fiebre en neutropénicos que no ha respondido a tratamiento con pipercacilina-tazobactam o ceftriaxona + amikacina.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes en tratamiento con este fármaco en el hospital durante los cuatro meses anteriores y los cuatro meses posteriores a la instauración del protocolo de uso, recogiéndose los siguientes datos: servicio que lo prescribió, indicación para la que fue prescrito, dosis administrada, frecuencia de administración, número de días de tratamiento, respuesta al tratamiento, aparición de efectos adversos y diagnóstico al alta.

Resultados:

Nº de pacientes:

Antes del protocolo → 42 pacientes.

Después del protocolo → 22 pacientes.

Servicios prescriptores (nº de pacientes):

Antes del protocolo → Medicina Interna 10, Infecciosas 10, Cirugía 1, Traumatología 1, Urología 2, UCI 9, Hematología 2, Cardiología 1, Digestivo 4, neumología 2.

Después del protocolo → neumología 2, UCI 4, infecciosas 5, alergia 1, Hematología 2, digestivo 8.

Indicaciones consideradas dentro del protocolo:

Antes del protocolo → 33 de 42 = 78,5%.

Después del protocolo → 22 de 22 = 100%.

Respueta al tratamiento:

Antes del protocolo → un 64,29% de los tratamientos tuvieron una buena respuesta, en un 14,29% se cambió la pauta posológica, un 31% de los tratamientos se interrumpieron y un 4,76% presentaron reacciones adversas.

Después del protocolo → un 73,08% de los tratamientos tuvieron buena respuesta, en un 7,69% se cambió la pauta posológica, un 19,23% de los tratamientos se interrumpieron y no aparecieron efectos adversos.

Conclusiones: Tras la implantación del protocolo de uso restringido se produjo una notable disminución en la prescripción de este antibiótico de amplio espectro, consiguiendo que esta cumpliera con el protocolo en la totalidad de los casos.

Podemos observar un aumento en el porcentaje de buena respuesta al tratamiento (8,79%) y una disminución tanto de los cambios posológicos (6,6%) como de las interrupciones del tratamiento (11,77%).

Por lo tanto la implantación de este tipo de protocolos promueve claramente el uso racional del medicamento, ya que se consigue una mejor respuesta al tratamiento, una disminución de las interrupciones de tratamiento con la consiguiente aparición de resistencias y una importante disminución de los costes, ya que la implantación del protocolo en el primer grupo de pacientes habría supuesto un ahorro del 21,5% de los casos tratados.

Bibliografía

Panorama Actual Med 2000; 24(232): 323-5.

López-Brea M, Domingo D. Uso razonable de los antibióticos. Papel de la política de antibióticos. Rev Esp Farmacoeconomía 1999; 5 (IV): 11-4.

► (93) Interacción del disulfiram en el metabolismo de la fenitoína. Un caso de ingreso hospitalario

M. García, B. Ruiz, C. Aguirre, J. M. Rodríguez-Sasiain

Centro de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao. Galdakao. Vizcaya

Objetivos: Se describe un caso de interacción entre fenitoína y disulfiram que motivó el ingreso hospitalario de un paciente debido al incremento de los niveles de fenitoína.

Métodos: Varón de 55 años con historia en el Servicio de Neurología por crisis convulsivas de larga evolución tras lesión post-quirúrgica temporal izquierda, por lo que recibe fenitoína: 200 mg lunes, miércoles, viernes y 250 mg martes, jueves, sábado y domingo. Antecedentes de etilismo crónico. El mes anterior comenzó tratamiento con disulfiram 1 comp/día para deshabituación. El paciente acude a urgencias del hospital refiriendo sensación de mareo e inestabilidad de 15 días de evolución, motivo por el que ingresa, objetivándose un nivel de fenitoína de 48,3 mcg/ml (10-20 mcg/ml). Durante el ingreso se suprimió el tratamiento con fenitoína y disulfiram, disminuyendo los niveles de fenitoína a 20,9 mcg/ml a los 6 días. La sensación de mareo mejoró paralelamente. El paciente fue dado de alta 6 días después del ingreso, sustituyéndose la fenitoína por lamotrigina y disulfiram por clometiazol.

Resultados: La interacción entre fenitoína y disulfiram incrementa de forma significativa las concentraciones de fenitoína, debido a una inhibición del metabolismo hepático de la fenitoína por parte del disulfiram, incrementando el volumen de distribución y la semivida biológica de la fenitoína. Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden permanecer elevadas durante 3-4 días después de suspender el tratamiento con disulfiram (Svendsen TL et al. Eur J Clin Pharmacol 1976; 9: 439). En la literatura se han descrito casos de dicha interacción; un paciente de 54 años que estaba en tratamiento con fenitoína y disulfiram desa-

trolló delirium, alcanzando un nivel de fenitoína de 63 mg/l (Brown CG et al. Ann Emerg Med. 1983; 12: 310-3). Otro paciente desarrolló niveles de fenitoína elevados (39,5 µg/ml) con ataxia y nistagmo después de iniciar tratamiento con disulfiram (Taylor JW et al. Am J Hosp Pharm 1981; 38: 93).

En la evaluación de la relación de causalidad de este caso se ha aplicado el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). La reacción adversa fue clasificada como probablemente causada por la interacción. En cuanto a la gravedad de la reacción adversa se consideró moderada ya que motivó el ingreso hospitalario, sin que amenazara directamente la vida del paciente. En la base de datos del SEFV (FEDRA) hay un caso de interacción entre disulfiram y fenitoína, el paciente también tuvo que ser ingresado, se detectó un nivel de fenitoína de 26 mcg/ml. Dicho paciente tenía como factor contribuyente una cirrosis hepática alcohólica.

Conclusiones: Cuando se administre fenitoína con disulfiram se recomienda reducir la dosis de fenitoína o bien considerar otro tratamiento alternativo para la deshabituación alcohólica. En caso de administrarse conjuntamente es muy importante monitorizar los niveles plasmáticos de fenitoína con el fin de poder detectar una posible interacción entre ambos medicamentos y prevenir las posibles reacciones adversas por fenitoína.

D (97) Contribución a la seguridad en la utilización de heparina de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal

E. Gea, O. Indo, P. Manso, N. Barral

Hospital Nostra Senyora de Meritxell Escaldes-Engordany. P. Andorra

Recientemente se ha puesto de manifiesto en las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) la necesidad de considerar el ajuste de dosis o incluso su substitución por heparina no fraccionada en pacientes con insuficiencia renal (IR).

Objetivos: a) promover un uso seguro y apropiado de las HBPM en pacientes con IR; b) analizar los resultados del programa de intervención farmacéutica.

Material y métodos: En enero del 2001, el Servicio de Farmacia implementa un programa de seguimiento intensivo de las prescripciones de HBPM en pacientes con IR, este programa identifica a los pacientes objeto a través del sistema informático de unidades y es asistido por un soporte informático que calcula el aclaramiento de creatinina (ClCr) a partir de una interfaz entre los datos del laboratorio, de farmacia y admisiones. Si el paciente presenta un ClCr < 30 ml/min, se realiza una intervención farmacéutica (IF) que llega al facultativo a través de la orden médica diaria informatizada. En la profilaxis se recomienda la substitución por heparina no fraccionada (bajo riesgo: heparina cárdena 5.000 µg/12h; alto riesgo: 7.500 µg/12 h) y en el tratamiento, al estar contraindicado su uso, se propone directamente al facultativo la sustitución por heparina no fraccionada y se le facilita la pauta equivalente.

Este programa fue aprobado por la Comisión de Farmacia.

Resultados: Tres meses antes de iniciar el programa, se realizó un estudio que pretendía conocer el número de pacientes subsidiarios de intervención por el programa y los hábitos prescriptores de heparinas en el tratamiento de trombosis venosa profunda y sus complicaciones. Se realizó un corte y los resultados mostraron que el 41% de los pacientes ingresados tenían incluido en su tratamiento HBPM, el 96% de los cuales de forma profiláctica, siendo mayoritaria la de bajo riesgo. Los tratamientos eran con HBPM a dosis de 1mg/Kg/12 h. Serían subsidiarias de IF según el programa, 3 pacientes (7%), todos ellos pertenecientes al grupo de profilaxis de bajo riesgo.

Se presentan todos los pacientes incluidos en el programa desde su implementación, enero 2001 hasta marzo 2002. Se han identificado 132 pacientes, que se corresponde a 1,75% del total de ingresados y al 16,4% de los pacientes en IR. 116 pacientes (87%) estaban en profilaxis tromboembólica, de los cuales el 76% de bajo riesgo (enoxaparina 20 mg) y 24% de alto riesgo (enoxaparina 40 mg), 16 pacientes (13%) en tratamiento. A partir del tercer mes de programa, se identificaron 5 tratamientos que el facultativo ajustó al programa desde la primera prescripción, sospechando por la clínica y por el valor de creatinina sérica un ClCr próximo a 30 ml/min. A los 127 pacientes restantes se les realizó una IF. La respuesta se consideró no valorable cuando el ClCr superaba 30 ml/min, era alta, exitus o se suspendía la prescripción en las 24-48h posteriores. La tasa general de prescripciones ajustadas al programa fue del 31%. El grado de aceptación del programa fue proporcional al tipo de prescripción de HBPM, 80% de ajuste en tratamiento, el 28% en la profilaxis de alto riesgo y 19% en la profilaxis de bajo riesgo.

Conclusiones: 1. El impacto del programa mejora la seguridad en la prescripción. 2. La poca literatura y la creencia sobre la seguridad de las HBPM explican la respuesta frente a la IF. 3. Los sistemas informáticos integrados son imprescindibles para implementar programas intensivos de atención farmacéutica.

D (127) Análisis de los errores de prescripción de quimioterapia detectados en una Unidad de Citostáticos

E. González-Haba Peña, M. N. Sánchez Fresneda, A. Herranz Alonso, J. J. Velasco Martínez, C. Sarobe González, A. Mur Mur, M. Sanjurjo Sáez
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Objetivo: Evaluar la incidencia de errores de prescripción en quimioterapia y analizar sus causas con objeto de establecer un plan que permita minimizarlos.

Material y métodos: Análisis prospectivo de errores de medicación potenciales detectados en la prescripción de la quimioterapia en un periodo de 8 meses, desde agosto de 2001 a marzo de 2002.

Se han analizado las intervenciones terapéuticas realizadas como consecuencia de errores en la prescripción, es decir, no se han contabilizado las actuaciones encaminadas a clarificar prescripciones (por uso indebido de abreviaturas, letra ilegible o dosis no especificadas).

En la Unidad de Citostáticos la validación farmacéutica se realiza por comparación de la prescripción y la documentación disponible en el Servicio de Farmacia (protocolos terapéuticos, de investigación o artículos de apoyo) y mediante la revisión del historial de quimioterapia en el programa informático Farhos Oncología para comprobar la concordancia del nuevo ciclo con el recibido anteriormente.

Cuando se detecta un posible error en la prescripción se contacta telefónicamente con el médico que, en caso necesario, lo corrige haciéndolo constar por escrito en la orden médica.

Las intervenciones quedan registradas en una base de datos diseñada para dicho fin y se codifica el tipo de error y las posibles causas.

Resultados: En el periodo estudiado se recibieron 7.625 prescripciones de quimioterapia, en las que se detectaron 90 errores de prescripción que se resolvieron evitando que alcanzaran al paciente. El número de intervenciones por cada 100 prescripciones de quimioterapia fue de 1,25. La clasificación de los errores aparece en la tabla I.

Tabla I

Tipos de errores	Número	Porcentaje
1. Dosis incorrectas (por exceso o por defecto)	47	52%
2. Frecuencia de administración incorrecta	16	18%
3. Omisión de un citostático o una medicación de soporte del protocolo	11	12%
4. Citostático incorrecto	8	9%
5. Prescripción ambigua	7	8%
6. Contraindicado (alergia)	1	1%

Los motivos de los errores los hemos dividido en 3 categorías: errores humanos debidos a un descuido (déficit de atención), errores debidos a falta de conocimiento y errores debidos a la ambigüedad de la prescripción (Tabla II).

Tabla II

Causas de errores	Número	Porcentaje
1. Errores humanos	63	70%
2. Falta de conocimiento del protocolo	20	22%
3. Ambigüedad de la prescripción	7	8%

Las intervenciones realizadas en cuanto al beneficio que generan en la atención al paciente las hemos dividido en dos: las que implican una mayor utilidad del fármaco en el paciente y las que permiten disminuir el riesgo de la utilización del fármaco en el paciente (Tabla III).

Tabla III

Impacto	Número	Porcentaje
Efectividad	56	62%
Toxicidad	34	38%