



OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziala Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia



Osakidetza
Servicio vasco de salud

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
GALDAKAKO OSPITALEA
HOSPITAL DE GALDAKAO
Barrio Labeaga, s/n.
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

MEMORIA DE LA UNIDAD
DE FARMACOVIGILANCIA
DEL PAIS VASCO
2003



INDICE

| | Pág. |
|--|-------------|
| Introducción | 1 |
| <hr style="width: 30%; margin: 10px auto;"/> | |
| Gasto de funcionamiento del Centro | 6 |
| Presentación del Programa de Farmacovigilancia | 7 |
| Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico | 7 |
| Curso de Farmacovigilancia | 9 |
| Monitorización de reacciones adversas en el Hospital | 9 |
| Otras actividades | 10 |
| Informe de Resultados | 11 |
| Resultados del Programa de Notificación | 11 |
| Producción Científica | 24 |
| Consultas telefónicas | 25 |



INDICE

Pág.

| | |
|--------------|----|
| Anexos | 27 |
|--------------|----|

- ANEXO I** - Estudio de reingresos hospitalarios causados por reacciones adversas a medicamentos.
- ANEXO II** - Boletín INFAC.
- Artículo en una revista científica. Moxifloxacin induced seizures in an epileptic patient. J Pharm Technol 2003;19:355-7.
- ANEXO III** **Asistencia y comunicaciones a Congresos**
- Comunicación oral. IV Jornadas de Farmacovigilancia. Valencia.



UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

INTRODUCCION

Esta memoria recoge los resultados de funcionamiento de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2003. Entre los contenidos recogidos en la misma merece subrayarse:

1º Mantenimiento en el número de tarjetas amarillas recibidas. Tras el descenso producido el año 2001 y su recuperación en 2002 (véase la figura 1), el número de tarjetas amarillas recibidas, 527, mantiene la tónica y sitúa a la Comunidad Autónoma como la cuarta Comunidad en número total de notificaciones (1.982-2.003) tras Cataluña, Valencia y Andalucía. En tasa de notificación por millón de habitantes e igualmente en tasa de notificación por mil médicos la CAPV es la tercera comunidad tras Navarra y La Rioja.

2º Como se adelantó en la Memoria del 2002, tras la entrada en vigor del Real Decreto 711/2002, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, y en aplicación de las obligaciones establecidas en su artículo 8b, los titulares de autorización de comercialización han comenzado a comunicar con asiduidad a la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, habiéndose recibido un total de 64 notificaciones durante el año 2003 (21 notificaciones en el 2002). La asunción, por parte de la Comunidad Autónoma, de esta función, hasta ahora los laboratorios sólo comunicaban a la Agencia Española del Medicamento, ha supuesto un aumento de la carga de trabajo. En el futuro, es de prever que continúe aumentando, sin que por parte de las autoridades centrales se hayan previsto contrapartidas.

3º Continúa siendo notorio el número de consultas telefónicas realizadas 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

Osakidetza
Servicio vasco de salud

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
GALDAKAKO OSPITALEA
HOSPITAL DE GALDAKAO
Barrio Labeaga, s/n.
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

esfuerzo en la prontitud y calidad de la respuesta. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 25.

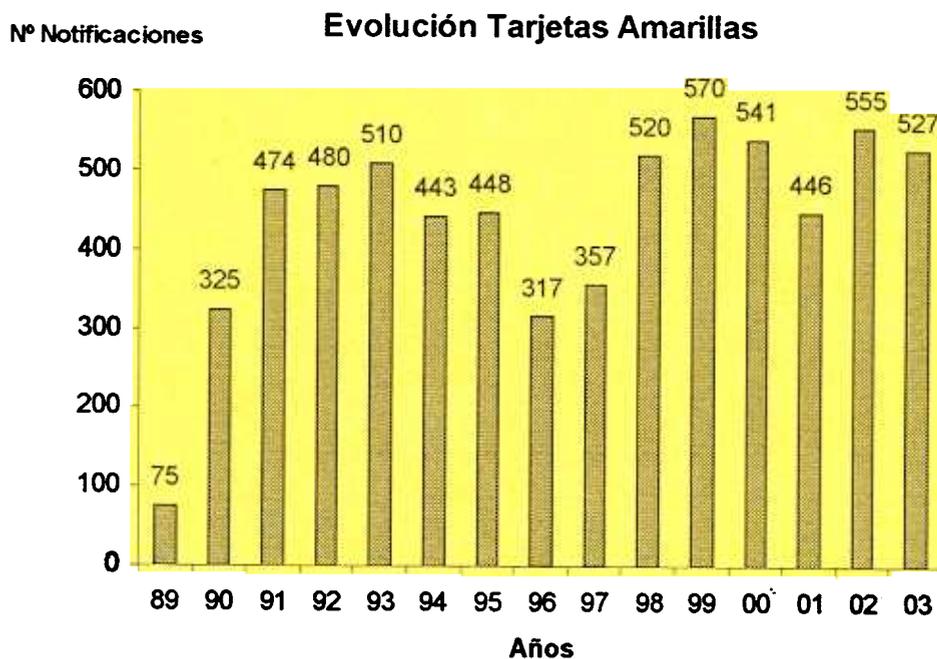


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

4º Comunicación de reacciones adversas graves. La Subdirección de Calidad en los Servicios Centrales de Osakidetza solicitó la colaboración de la Unidad para la elaboración de indicadores apropiados de notificación de efectos adversos a medicamentos, ya que entre los objetivos del Plan Estratégico de Osakidetza 2003-2007 se ha incluido un apartado referido a Seguridad de los medicamentos. Dicho indicador contempla como numerador el Nº de efectos adversos (graves o no descritos previamente) por medicamentos declarados anualmente y como denominador el Nº de médicos. Con una situación basal de partida, en el conjunto de las Organizaciones de servicios de la red de Osakidetza, de 8 notificaciones graves o descritas por 1000 médicos/año, se plantea como objetivo del Plan alcanzar o superar la cifra de 30.



5º Página web de la Unidad. Tras las oportunas gestiones ante la Subdirección de Informática en los Servicios Centrales de Osakidetza, el Director de Farmacia tomó la decisión de incluir la página de la Unidad en el servidor del Departamento de Sanidad, sin perjuicio de la existencia de un vínculo desde la web de Osakidetza, encomendando a la Dirección de Organización y sistemas de información del Departamento la puesta en marcha de la web. En pocas semanas, con la magnífica colaboración de dicha Dirección, los técnicos de la Unidad elaboraron un diseño de página, que en los primeros meses del año 2004 asegurará la puesta en marcha definitiva de la página.

6º Estudio de reingresos hospitalarios. En abril de 2003 se finalizó el estudio de seguimiento de reingresos hospitalarios causados por medicamentos, que se inició en julio de 2001. En el anexo I se describen detalladamente los resultados obtenidos.

7º Estudio multicéntrico de casos y controles. Como se indicó en la Memoria de 2002, la convocatoria 2002 del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) concedió el proyecto “Influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales asociadas a fármacos”. Dicho estudio, el subproyecto a desarrollar en el Hospital de Galdakao, recibió la transferencia de la primera anualidad a finales de noviembre de 2002. Sin embargo, como dos de los subproyectos del estudio no fueron aprobados inicialmente, los cuatro grupos plantearon un recurso, que fue resuelto positivamente. En julio de 2003 se realizó, en Barcelona, la primera reunión de coordinación del proyecto.

En julio de 2003 el Departamento de Sanidad publicó la convocatoria anual de Ayudas a proyectos de investigación, a la cual se concurrió con el fin de obtener financiación adicional (fundamentalmente para personal), así como la inclusión de un 2º centro de la Comunidad Autónoma en el estudio, el Hospital de Basurto (Dr. Victor Orive). El resultado de la convocatoria ha sido positivo.

En octubre, en Santiago de Compostela hubo una segunda reunión de coordinación. Tras ello, en noviembre se desarrolló una semana de formación y entrenamiento de



5º Página web de la Unidad. Tras las oportunas gestiones ante la Subdirección de Informática en los Servicios Centrales de Osakidetza, el Director de Farmacia tomó la decisión de incluir la página de la Unidad en el servidor del Departamento de Sanidad, sin perjuicio de la existencia de un vínculo desde la web de Osakidetza, encomendando a la Dirección de Organización y sistemas de información del Departamento la puesta en marcha de la web. En pocas semanas, con la magnífica colaboración de dicha Dirección, los técnicos de la Unidad elaboraron un diseño de página, que en los primeros meses del año 2004 asegurará la puesta en marcha definitiva de la página.

6º Estudio de reingresos hospitalarios. En abril de 2003 se finalizó el estudio de seguimiento de reingresos hospitalarios causados por medicamentos, que se inició en julio de 2001. En el anexo I se describen detalladamente los resultados obtenidos.

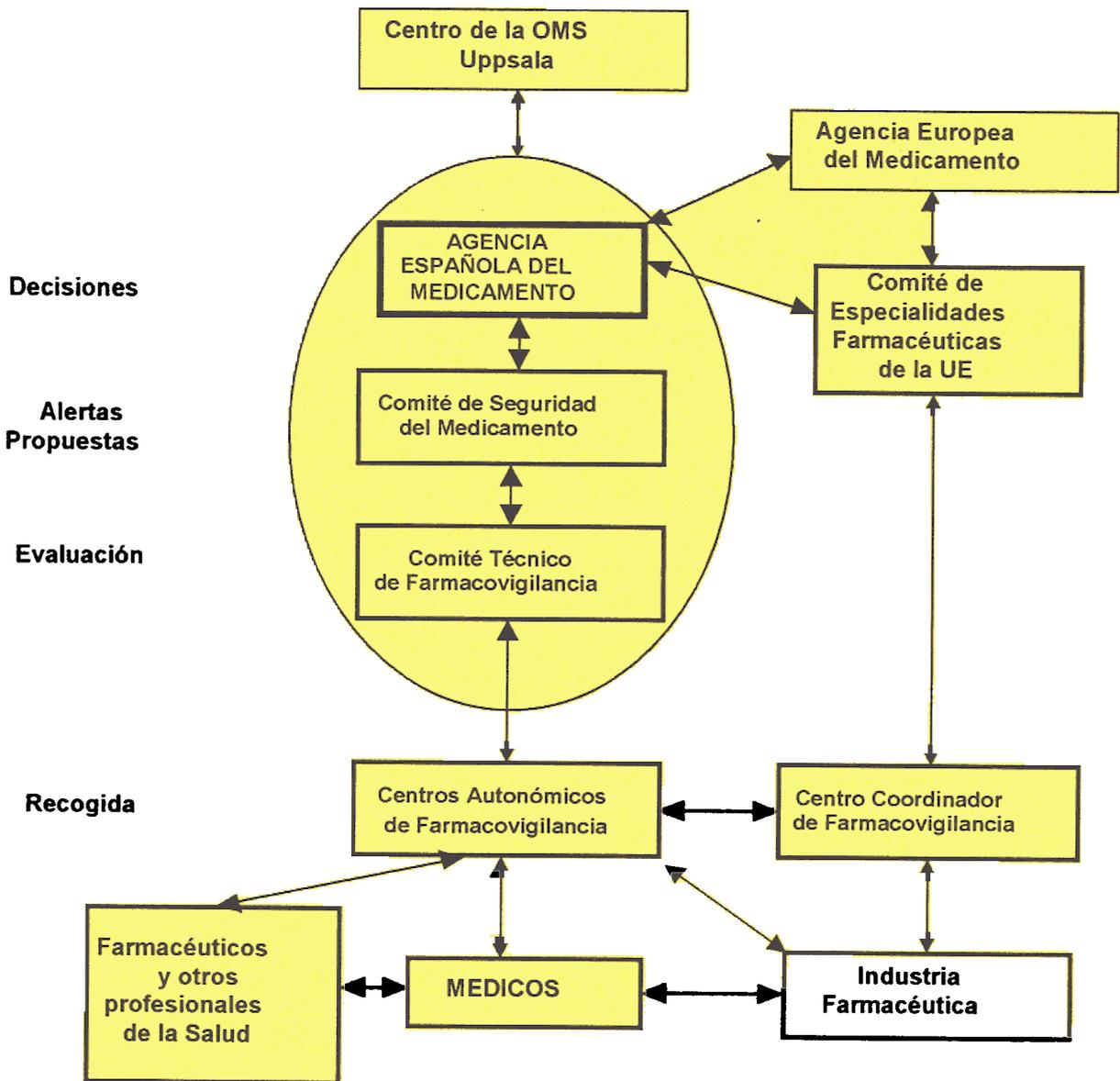
7º Estudio multicéntrico de casos y controles. Como se indicó en la Memoria de 2002, la convocatoria 2002 del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) concedió el proyecto “Influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales asociadas a fármacos”. Dicho estudio, el subproyecto a desarrollar en el Hospital de Galdakao, recibió la transferencia de la primera anualidad a finales de noviembre de 2002. Sin embargo, como dos de los subproyectos del estudio no fueron aprobados inicialmente, los cuatro grupos plantearon un recurso, que fue resuelto positivamente. En julio de 2003 se realizó, en Barcelona, la primera reunión de coordinación del proyecto.

En julio de 2003 el Departamento de Sanidad publicó la convocatoria anual de Ayudas a proyectos de investigación, a la cual se concurrió con el fin de obtener financiación adicional (fundamentalmente para personal), así como la inclusión de un 2º centro de la Comunidad Autónoma en el estudio, el Hospital de Basurto (Dr. Victor Orive). El resultado de la convocatoria ha sido positivo.

En octubre, en Santiago de Compostela hubo una segunda reunión de coordinación. Tras ello, en noviembre se desarrolló una semana de formación y entrenamiento de

monitores, en Barcelona. Entre noviembre y diciembre se ultimaron los preparativos de cuestionario, catálogo con las fotografías (“pront-cards”) de las medicaciones, compra de materiales, cartas y reuniones informativas con los profesionales de los diversos servicios involucrados en el estudio. Todo ello con el objetivo de comenzar la inclusión de casos, tras el paréntesis navideño, como así se ha realizado.

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.





GASTO DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Costes de personal

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

118.808,21€

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, etc.) 1.875,05€

Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc) 5.779,86€

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.) 30.314,08€

TOTAL GASTADO 2003 155.394,48€



PRESENTACION DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

En el 2003 se continuó con las visitas programadas (con la intervención de los farmacéuticos de atención primaria) a los Centros de Salud iniciadas en el 2002, para presentar los resultados del programa de tarjeta amarilla en nuestra CCAA, y con el objetivo de impulsar la notificación espontánea.

MARZO

| | |
|----|-----------------|
| 20 | C.S. Gazteleku |
| 26 | C.S. Otxarkoaga |

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITÉ TÉCNICO

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 de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, del Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia 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 2003 se han realizado 4 reuniones (21 de febrero, 3 de abril, 18 de septiembre, 11 de noviembre de 2003), a las que acudieron los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia.

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



21 de febrero

- Seguimiento de los Grupos de Trabajos: “Indicadores del SEFV”, “Nuevas fuentes de información” y “Conflicto de intereses”.
- Temas presentados por los Centros del SEFV
 - RA de hipersensibilidad por anfotericina B complejo lipídico. Centro de Cantabria.
 - RA a un gel preventivo de adhesiones postquirúrgicas (producto sanitario). Centro de Andalucía.
 - Bisolvon Compositum® y caso de abuso. Centro del País Vasco.

3 de abril

- Renovación de la Presidencia: propuesta de candidatos y nombramiento.
- Temas presentados por los Centros del SEFV
 - RA asociadas a medicamentos con hierro-caseinato. Centro de Cataluña
 - RA por confusión entre Parizac® (omeprazol) y Prozac® (fluoxetina). Centro de Cataluña.
- Nueva Base de datos FEDRA versión 2.0.

18 de septiembre

- Modificación de la información del paciente (nombre del paciente) solicitada en las Tarjetas Amarillas: aspectos legales de confidencialidad y protección de datos.
- Situación del plan de trabajo de la nueva FEDRA.
- Temas presentados por los Centros del SEFV
 - Revisión de la información de las Especialidades Farmacéuticas con Plantago ovata: casos notificados de bezoar. Centro de la Comunidad de Madrid.
 - Heparinas de bajo peso molecular y sangrado grave: Recomendación de ajuste de dosis en insuficiencia renal aguda. Centro de la Comunidad de Madrid.
 - Artralgias por estatinas. Centro de Cantabria.



11 de noviembre

- V Jornadas de FV 2004: seguimiento y algunas propuestas.
- Temas presentados por los Centros del SEFV

Casos mortales en pacientes tratados con bosentan. Centro de Cataluña.

Transplante hepático en paciente tratado con medicamentos homeopáticos.
Centro de Cataluña.

Hemorragias retroperitoneales asociadas a heparinas de bajo peso molecular.
Centro de Canarias.

- Nuevo acceso “seguro” a FEDRA y a otras base de datos de la Agencia.

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

La semana del 24 al 28 de febrero de 2003, se celebró el XV Curso de Farmacovigilancia, curso teórico- práctico de 30 horas, al que asistieron 35 alumnos. La procedencia de los mismos fue diversa: 22 farmacéuticos de diferentes Centros Hospitalarios del Estado, 6 médicos de asistencia primaria de las comarcas, 3 alumnos del programa de doctorado en Farmacología y 4 alumnos de la Facultad de Farmacia de la Universidad del País Vasco en prácticas tuteladas.

MONITORIZACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS EN EL HOSPITAL

El Servicio de Farmacia del Hospital realiza, a partir de la unidosis, una tarea diaria de detección de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que comunica a la Unidad de Farmacovigilancia para su verificación. Además, cuando ha rotado un residente de farmacia hospitalaria en la Unidad de Farmacovigilancia, se ha realizando un seguimiento intensivo de los pacientes ingresados por causa de una reacción adversa a medicamentos, a través de la aplicación ExploGRD, mediante el rastreo de los diagnósticos codificados en el informe de alta hospitalario.



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 a la Unidad (como es el caso ya citado de los residentes de farmacia hospitalaria), o de becarios (proyectos financiados).

OTRAS ACTIVIDADES

Como en años anteriores la Unidad de Farmacovigilancia ha colaborado en la docencia de los estudiantes (cuatro) 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.-Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2003 se han recibido un total de 532 tarjetas amarillas, de las que se han anulado 5 por falta de datos mínimos exigidos por el programa de notificación (identificación del paciente o del notificador, entre otros) y después de no haber podido conseguir dicha información, a pesar de solicitarse expresamente al notificador. Por tanto se han validado 527 tarjetas amarillas.

Mediante la monitorización de los informes de alta debidos a reacciones adversas (Explo GRD) y al estudio prospectivo de reingresos hospitalarios, se han recogido 42 casos de iatrogenia medicamentosa.

La industria farmacéutica ha remitido un total de 88 notificaciones de las que se han anulado 24 (6 por falta de datos, 7 por estar ya introducidas en FEDRA y 11 por pertenecer a otra Comunidad Autónoma). Por lo tanto, se han validado 64 notificaciones procedentes de la industria farmacéutica.

En total, durante el año 2003 se han computado 633 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. La descripción detallada de las mismas es la siguiente:



Distribución por territorios:

| | | | |
|-----------------|-------------------------------------|------------|-------------|
| BIZKAIA | Tarjeta amarilla | 277 | 75,7% |
| | Monitorización Hospital de Galdakao | 42 | 11,5% |
| | Industria | 47 | 12,8% |
| ARABA | Tarjeta amarilla | 85 | 96,6% |
| | Industria | 3 | 3,4% |
| GIPUZKOA | Tarjeta amarilla | 165 | 92,2% |
| | Industria | 14 | 7,8% |
| Total | | 633 | 100% |

Notificadores

A lo largo del año 2003 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. Quizás el dato más notorio sea el aumento de los profesionales de enfermería:

| | 1999 | | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| | total | nuevos | total | nuevos | total | nuevos | total | nuevos | total | nuevos |
| Médicos | 224 | 90 | 226 | 89 | 200 | 72 | 288 | 69 | 193 | 59 |
| Farmacéuticos | 44 | 15 | 43 | 18 | 58 | 23 | 51 | 29 | 53 | 23 |
| ATS/DUE | 8 | 2 | 10 | 6 | 16 | 11 | 13 | 8 | 23 | 14 |
| Total | 276 | 107 | 279 | 111 | 274 | 106 | 352 | 106 | 269 | 96 |



En la tabla siguiente se presenta el número de tarjetas remitidas por cada notificador, pudiéndose observar que se mantiene elevado el número de los notificadores que han remitido más de dos tarjetas amarillas en el año.

| <u>Tarjetas</u> | <u>1999</u> | <u>2000</u> | <u>2001</u> | <u>2002</u> | <u>2003</u> |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1-2 | 225 | 179 | 205 | 212 | 211 |
| 3-5 | 33 | 41 | 35 | 40 | 39 |
| >5 | 16 | 16 | 13 | 22 | 19 |

Distribución por procedencia de las tarjetas amarillas

| | | |
|-----------------------|------------|--------------|
| Centros de Salud | 299 | 56,7% |
| OSABIDE | 34 | |
| Hospital de Galdakao* | 54 | 10,2% |
| Otros Hospitales | 80 | 15,2% |
| Oficinas de Farmacia | 94 | 17,8 |
| Total | 527 | 99,9% |

*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, 119 (22,5%) 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 72 informes (13,6% 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 se trata de un evolutivo y hasta 2002 las notificaciones de la industria eran enviadas a la Agencia Española del Medicamento, el análisis de este indicador se circunscribe a las tarjetas amarillas.

De las 527 tarjetas amarillas evaluadas, en 65 ocasiones (12,3%) la reacción no había sido descrita previamente en la literatura, y en 100 (19%) 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.

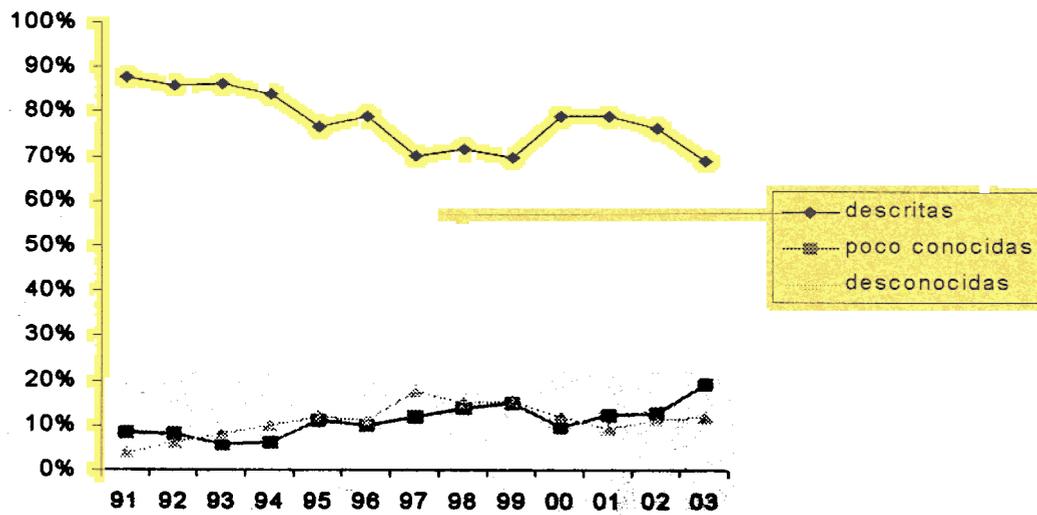


Figura 3. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas.



DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**633 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 | 25 | 3,9% |
| 15-29 | 38 | 6,0% |
| 30-44 | 98 | 16,0% |
| 45-59 | 143 | 22,6% |
| 60-74 | 168 | 26,5% |
| > 75 | 113 | 17,8% |
| Desconocida | 48 | 7,6% |

Distribución por sexo

De las 633 notificaciones, 368 fueron mujeres, 250 hombres y 15 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.

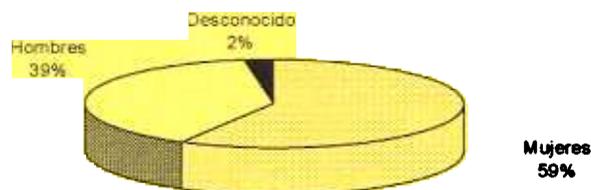


Figura 2. Distribución de las notificaciones del año 2003 por sexo.



Demanda asistencial

De las 633 notificaciones, 127 pacientes no necesitaron asistencia, 338 pacientes precisaron asistencia en consulta médica, en 86 casos se originó ingreso hospitalario, otros 26 casos debieron ser atendidos en urgencias de los hospitales y en 56 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 | 461 | 72,8% |
| Higiénico-dietético | 3 | 0,5% |
| Farmacológico | 156 | 24,6% |
| Tratamiento quirúrgico | 2 | |
| Terapia física (dialisis, rehabilitación) | 4 | |
| Transfusión de sangre | 6 | 0,9% |
| Terapia invasiva no quirúrgica | 1 | 0,2% |

Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 633 pacientes fue la siguiente:

| | | |
|-------------------------------------|-----|-------|
| Desconocido | 83 | 13,1% |
| Recuperados | 497 | 78,5% |
| Secuelas | 5 | 0,8% |
| No recuperados | 40 | 6,3% |
| Muerte (el fármaco pudo contribuir) | 8 | 1,3% |



Gravedad

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

| | | |
|----------|-----|-------|
| Leve | 376 | 59,4% |
| Moderada | 218 | 34,4% |
| Grave | 31 | 4,9% |
| Mortal | 8 | 1,3% |

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

| | | |
|---------------------------------|-----|-------|
| Leves | 473 | 74,7% |
| Graves (incluye las 8 mortales) | 160 | 25,3% |

*Son reacciones adversas graves, cualquier reacción que:

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

Osakidetza
Servicio vasco de salud

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
GALDAKAOKO OSPITALEA
HOSPITAL DE GALDAKAO
Barrio Labeaga, s/n.
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

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:

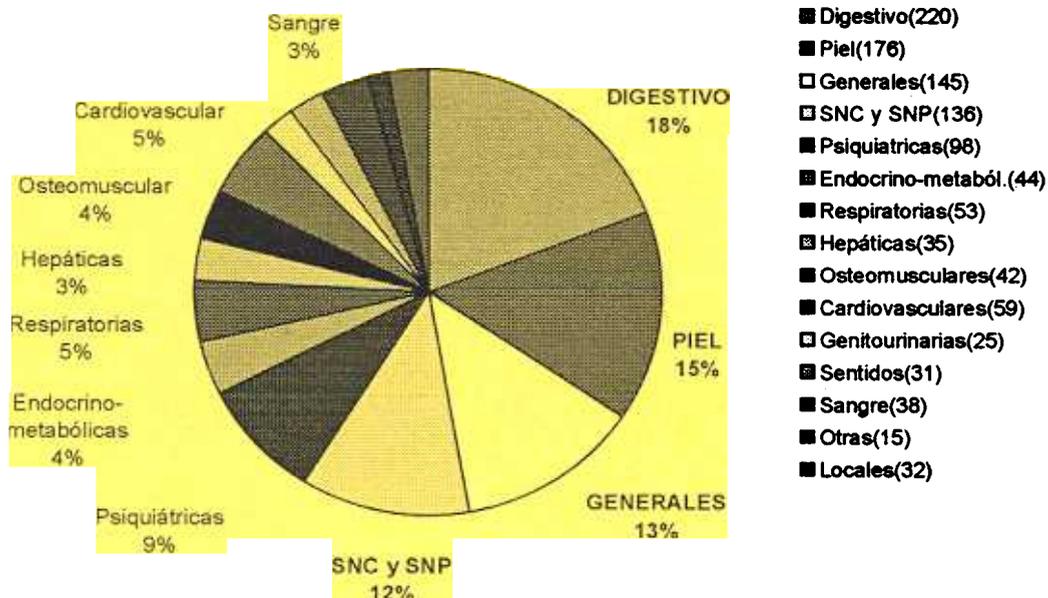


Figura 4: Distribución de las reacciones adversas del año 2003 por sistemas orgánicos, destacándose los que acumulan el mayor número: digestivo, piel, generales, SNC y SNP.

Las 633 notificaciones describían 1149 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 | 43 |
| | Urticaria | 32 |
| | Erupción eritematosa | 26 |
| | Angioedema | 17 |
| | Erupción cutánea | 16 |
| | Erupción maculosa | 7 |
| Digestivo | Diarrea | 73 |
| | Vómitos | 31 |
| | Naúseas | 32 |
| | Dolor abdominal | 30 |
| | Dispepsia | 12 |
| | Sequedad de boca | 7 |
| Sistema nervioso | Mareo | 27 |
| | Cefalea | 24 |
| | Temblor | 8 |
| | Vértigo | 9 |
| Psiquiátricas | Nerviosismo | 18 |
| | Insomnio | 14 |
| | Somnolencia | 11 |
| General | Malestar general | 18 |
| | Edema facial | 17 |
| | Fiebre | 16 |
| | Astenia | 15 |
| Músculo Esqueletico | Mialgias | |
| | Aumento CPK | |
| | Debilidad muscular | 7 |
| Riñon | Insuficiencia renal aguda | 14 |
| | Hiponatremia | 5 |



| | | |
|----------------|-------------|----|
| Cardiovascular | Sincope | 10 |
| | Hipotensión | 8 |
| | Bradycardia | 5 |
| Respiratorio | Tos | 15 |
| | Disnea | 14 |
| | Faringitis | 5 |
| Higado | Hepatitis | 7 |

Medicamentos notificados

Se han notificado un total de 1.430 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 716 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

| Nº veces | Principio activo |
|----------|-------------------------|
| 28 | levofloxacino |
| 23 | metamizol |
| 17 | gadoteridol |
| 11 | vacuna difteria-tétanos |
| 9 | moxifloxacino |
| 8 | amoxicilina-clavulánico |
| 8 | iopromida |
| 7 | tramadol |
| 7 | ciprofloxacino |
| 7 | bupropion |
| 6 | enalapril/nitrendipino |
| 6 | alendronato |
| 6 | risperidona |
| 6 | buprenorfina |
| 6 | rofecoxib |
| 5 | fluoroulacilo |
| 5 | peginterferon alfa-2B |
| 5 | infiximab |
| 5 | mirtazapina |



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

| | | |
|---|------------|--------------|
| Digestivo (A) | 35 | 4,8% |
| Sangre (B) | 46 | 6,4% |
| Hipolipemiantes | 32 | |
| | 14 | |
| Cardiovasculares (C) | 103 | 14,3% |
| Dermatológicos (D) | 8 | 1,1% |
| Genitourinario (G) | 20 | 2,9% |
| Hormonas (H) | 18 | 2,5% |
| Antimicrobianos (J) | 163 | 22,8% |
| Antibióticos | 121 | |
| Vacunas | 42 | |
| Antineoplásicos (L) | 36 | 5,0% |
| Antirreumáticos y antiinflamatorios (M) | 67 | 9,4% |
| Nervioso (N) | 136 | 19,0% |
| Analgésicos no opiáceos | 35 | |
| Analgésicos opiáceos | 16 | |
| | 85 | |
| Respiratorio (R) | 30 | 4,2% |
| Organos de los sentidos (S) | 3 | 0,4% |
| Varios (V) | 51 | 7,1% |
| Fitoterapia | 1 | |
| Otros | 50 | |
| Total | 716 | 99,9% |



Notificaciones con medicamentos recientemente comercializados

Durante los tres últimos años (2001, 2002 y 2003) se han comercializado un total de 96 principios activos nuevos. Durante el año 2003 se han recibido 39 (5,4%) notificaciones de sospechas de reacciones adversas que involucran a estos principios activos nuevos. Destacan peginterferon alfa-2B (5), sirolimus (4), tiotropio (4), ziprasidona (4).

| 2001 | 2002 | 2003 |
|---------------------------|-------------------------|------------------------|
| Peginterferon alfa-2B (5) | Telitromicina (2) | Tiotropio, bromuro (4) |
| Sirolimus (4) | Tenofovir (2) | Ziprasidona (4) |
| Darbepoetina alfa (3) | Fondaparinux (1) | Manidipino (1) |
| Oxcarbazepina (3) | Dienogest/Estradiol (1) | Drotrecogin alfa (1) |
| Zoledronato (1) | Levetiracetam (1) | |
| Rosiglitazona (2) | Alemtuzumab (1) | |
| | Esomeprazol (1) | |
| | Voriconazol (1) | |
| | Desloratadina (1) | |



Indicación terapéutica

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) se han clasificado las indicaciones de los medicamentos sospechosos. Entre las 716 indicaciones, las más frecuentes fueron:

| | |
|-----------------------------|----|
| Hipertensión | 74 |
| Depresión | 16 |
| Hipercolesterolemia | 15 |
| Necesidad de vacunación | 14 |
| Aparato músculo-esquelético | |
| Osteoartrosis | 12 |
| Osteoporosis | 11 |
| Respiratorio | |
| Bronquitis aguda | 10 |
| Asma | 10 |
| Neumonía | 9 |
| Hepatitis viral | 9 |
| Diabetes | 7 |
| Resfriado común | 6 |

2.-Producción científica

Durante el año 2003, como producto de la actividad la Unidad de Farmacovigilancia ha colaborado en la redacción de un boletín Infac y un artículo en una revista científica, según se adjunta en el anexo II.

Aguirre C, García M, Rodríguez-Sasiain JM. Farmacovigilancia en la Comunidad Autónoma Vasca. INFAC 2003; 11(5): 21-4

Unzurrunzaga A, Ruiz J, García M, Aguirre C, García-Monco JC. Moxifloxacin induced seizures in an epileptic patient. J Pharm Technol 2003;19:355-7.



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 III.

Asistencia y comunicaciones a Congresos:

Comunicación Oral:

Ruiz B, García M, Rodríguez-Sasiain JM, Aguirre C. Coste de los reingresos hospitalarios causados por reacciones adversas a medicamentos. IV Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia. Valencia 2003. Libro de resúmenes: 56-7.

3. 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 116 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge la distribución de consultas a lo largo de los últimos 8 años:

| | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Consultas | 117 | 120 | 133 | 132 | 118 | 110 | 128 | 116 |

En cuanto al origen del profesional que realizó la consulta:

| | | |
|---------------|----|-------|
| Médicos | 50 | 43,1% |
| Farmacéuticos | 49 | 42,3% |
| ATS | 4 | 3,4% |
| Otros | 13 | 11,2% |

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

| | | |
|---------------------|----|-------|
| Reacciones adversas | 72 | 62,0% |
| Farmacoterapéuticas | 18 | 15,5% |
| Información general | 1 | 0,9% |
| Varios | 25 | 21,6% |

Osakidetza
Servicio vasco de salud

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
GALDAKAOKO OSPITALEA
HOSPITAL DE GALDAKAO
Barrio Labeaga, s/n.
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

La procedencia de ellas fue la siguiente:

| | | |
|----------|----|-------|
| Bizkaia | 79 | 68,1% |
| Gipuzkoa | 14 | 12,1% |
| Araba | 19 | 16,4% |
| Otros | 4 | 3,4% |

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 referencias bibliográficas.

ANEXOS

ANEXO I

- Estudio de reingresos hospitalarios causados por reacciones adversas a medicamentos

REINGRESOS HOSPITALARIOS CAUSADOS POR REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

INTRODUCCIÓN

El reingreso hospitalario tras el alta es un problema común e importante de salud que afecta a un elevado número de pacientes (entre el 5 y el 30%)¹. El interés en la búsqueda de indicadores que valoren los resultados de la práctica clínica hospitalaria ha guiado la mayoría de los estudios sobre el reingreso hospitalario¹⁻⁶. Sin embargo, la validez de este parámetro, en relación a su utilidad como indicador de la calidad asistencial, parece relativa, ya que, según Jiménez et al.³, la mayoría de los reingresos hospitalarios están causados por un estado debilitado de los pacientes o por la progresión de enfermedades crónicas, que en la mayoría de los casos se consideran no evitables.

Como se ha comprobado, aún siendo pocos los estudios que analizan el medicamento como causa de reingreso hospitalario,^{1-3,7,8} otra parte de los reingresos están causados por reacciones adversas a medicamentos (RAM). Estimar el grado de contribución de las RAM al reingreso hospitalario con los datos de estos estudios resulta, sin embargo, difícil. Por un lado, porque el análisis se ha centrado en los problemas relacionados con la medicación (PRM, un concepto más amplio que engloba no sólo RAM, sino también acontecimientos adversos a medicamentos y errores de medicación) que causan reingreso hospitalario; y, por otro lado, porque tanto la metodología como el período ventana en el que se produce el reingreso varían de un estudio a otro. En función de esta variabilidad, las RAM pueden ser las causantes del 2 al 37% de los reingresos hospitalarios^{1-3,7}.

El reingreso hospitalario causado por RAM tiene no sólo una repercusión sanitaria obvia, sino también económica. En Europa, el coste medio del ingreso debido a RAM oscila entre 2700 y 3700€^{9,10}, mientras que en EE.UU., el coste medio de los ingresos causados por medicamentos se situaría entre 2284 y 5640 dólares¹¹ con un coste anual de alrededor 3 billones de dólares¹². Por otro lado, y de manera análoga como ocurre con los ingresos hospitalarios¹³, una parte de los reingresos causados por RAM podrían ser evitables. Al respecto, conocer los factores asociados a un reingreso hospitalario causado por RAM (la idiosincrasia de las RAM y de los medicamentos mayormente implicados, así como el perfil de los pacientes con mayor susceptibilidad de reingresar por causa de RAM) permitiría vehiculizar la puesta en marcha de medidas preventivas.

Por otra parte y como es sabido, uno de los pilares de la Farmacovigilancia es la notificación espontánea de RAM por parte de los profesionales sanitarios. A pesar de existir imperativo legal para su notificación, la comunicación espontánea de RAM en nuestro medio es escasa, particularmente, en el caso de las RAM que se consideran graves en la Unión Europea (aquellas que ocasionen la muerte o pueden poner en peligro la vida, exijan la hospitalización o prolongación de la ya existente, ocasionen una discapacidad o invalidez persistente o significativa, o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento)¹⁴. De hecho, en el conjunto del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), las RAM graves constituyen sólo el 8,8%, lo que puede ser explicado, en parte, por el escaso número de notificaciones que provienen del medio hospitalario en comparación con el medio ambulatorio (sólo el 35% de las RAM del SEFV son de origen hospitalario¹⁵).

Ante el problema de la infranotificación de RAM en el medio hospitalario, se ha acrecentado el interés en desarrollar nuevos métodos retrospectivos de detección de RAM en el medio hospitalario¹⁶. En este sentido, se está estudiando la utilidad del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización (CMBD) en la detección de RAM^{17,18}. El CMBD es un conjunto de datos que reúne los requisitos mínimos que el informe de alta hospitalaria debe incluir según lo aprobado por el Consejo Interterritorial de Salud en 1987, entre los que figuran los datos clínicos del episodio, entre ellos los procedimientos, fecha de intervención y los diagnósticos (principal y secundarios), los procedimientos y fecha de intervención.

Los diagnósticos y procedimientos son codificados con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC) de la American Hospital Association (AHA). Para las causas externas de la enfermedad, el CIE-9MC utiliza el Código E (Clasificación Suplementaria de las Causas Externas de Lesiones y Envenenamientos) que incluyen aquellas enfermedades producidas por RAM. Teóricamente, la búsqueda retrospectiva de diagnósticos con el Código E en el informe de alta posibilitaría la detección de RAM en la cohorte objeto de estudio.

Sobre estas bases el presente estudio se plantea los siguientes objetivos:

- 1 Estudiar de manera prospectiva los reingresos hospitalarios causados por RAM, es decir, que son diagnóstico principal.

2. Valorar la utilidad de los códigos asignados en el informe de alta como método de detección de RAM mediante la utilización del CMBD.
3. Estimar el porcentaje de reingresos causados por RAM que hubiesen sido potencialmente evitables.
4. Calcular el coste de los reingresos hospitalarios causados por RAM y el ahorro económico que hubiese supuesto haber evitado aquellos reingresos que se consideraron prevenibles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Seguimiento prospectivo de reingresos causados por RAM

Durante un periodo de 21 meses (julio 2001-abril 2003), se estudiaron de manera prospectiva todos los ingresos no programados de pacientes que contaban con un ingreso en el mismo hospital en los dos meses anteriores. El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Galdakao, un hospital terciario de 365 camas que cuenta con todos los servicios médicos y quirúrgicos, salvo obstetricia y pediatría. En el Hospital de Galdakao, también se encuentra ubicada la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco.

Para seleccionar aquellos pacientes que contaban con un ingreso anterior en el periodo ventana escogido (2 meses) y que habían vuelto a ingresar (encontrándose hospitalizados en ese momento) se utilizó el sistema informático (AS-400) instalado en el hospital. Del listado con la selección de los pacientes reingresados, eran excluidos aquellos reingresos programados, considerando que era poco probable que hubiesen sido motivados por RAM. Los datos más relevantes del paciente (antecedentes clínicos, diagnóstico(s) y medicación al alta) eran registrados tras acceder a los informes de alta del ingreso anterior mediante una aplicación informática implantada en el hospital (programa de gestión CLINIC).

Para poder detectar aquellos reingresos asociados a RAM se revisaban las historias clínicas pertenecientes al ingreso actual, incluyéndose sólo aquellos casos en los que la causa de reingreso se adecuaba a la definición de Reacción Adversa de la O.M.S.: "cualquier efecto no deseado que se presenta cuando se utiliza un medicamento, a las dosis habituales para el tratamiento, la profilaxis, el diagnóstico o la modificación de

una función biológica"¹⁹. Los pacientes reingresados por sospecha de RAM eran entrevistados (previa petición del consentimiento expreso) con el objetivo de completar la información ya recogida. Tanto el modelo de consentimiento como el estudio fueron aprobados por el Comité de Investigación Clínica del Hospital de Galdakao.

Los profesionales de la Unidad evaluaron la relación causal entre el medicamento y la reacción según los criterios de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Estos criterios son cinco: la secuencia cronológica, el conocimiento por medio bibliográfico de la posibilidad de la asociación medicamento-reacción, el efecto de la retirada del medicamento sospechoso, el efecto de la reexposición al medicamento (si ha lugar) y la existencia de explicaciones alternativas a la del medicamento. En consecuencia, la relación causal medicamento-reacción se establecía como condicional, posible, probable o definida. Todas las RAM fueron, posteriormente, introducidas en la base de datos del SEFV (FEDRA).

Utilización del CMBD como método de detección de RAM

Para todos los casos de reingreso asociado a RAM que se detectaron, se realizó una búsqueda informática en el programa de gestión CLINIC de los diagnósticos codificados en el informe de alta por el Servicio de Documentación del hospital. Se verificó el número de los reingresos causados por RAM que tenían en el informe de alta algún diagnóstico con el Código E que expresara una RAM según el CIE-9-MC y que son, por lo tanto, susceptibles de ser detectados retrospectivamente.

Estudio de la evitabilidad de los reingresos causados por RAM

En todos los casos de reingreso causado por RAM (aquellos donde la RAM figuraba como diagnóstico principal) se valoró si podía o no haber sido evitado. Para establecer si la RAM causante del reingreso era o no prevenible se utilizaron los criterios propuestos por Schumock et al.²⁰(ver tabla 1).

Calculo de los costes

El estudio de los costes se realizó mediante los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD), un sistema de clasificación de pacientes que clasifica a los enfermos en grupos

homogéneos en cuanto a consumo de recursos. Según los GRD, a cada paciente ingresado se le asigna un peso que pondera el consumo de recursos necesario para asistir a cada paciente. Mediante la aplicación informática ExploGRD, desarrollada en el Servicio Vasco de Salud, se obtenía el valor de dicho peso, que multiplicado por el coste medio del ingreso por servicio, facilitado por el Servicio de Contabilidad Analítica, daba el valor aproximado del coste del ingreso.

Dado que el período de realización del estudio abordó diversos semestres, los costes se calculan con el coste medio del ingreso por servicio del semestre correspondiente, excepto para los casos del primer semestre del 2003, que se hicieron a partir de los costes del segundo semestre del 2002.

RESULTADOS

Durante el período de estudio hubo un total de 33699 ingresos en el Hospital de Galdakao de los cuales 1802 (5,3%) fueron reingresos no programados (con un ingreso previo durante los 60 días anteriores). Se detectaron 81 reingresos asociados a RAM (4,5% de todos los reingresos no programados). Todas las RAM se consideraron graves según los criterios de la UE.

Descripción de los casos

De los 81 pacientes que reingresaron por RAM 45 (55,5%) eran varones y 36 (44,5%) mujeres y, en cuanto a la edad, 12 (14,8%) eran menores de 50 años, 36 (44,5%) tenían entre 51 y 75 años y 33 (40,7%) eran mayores de 75.

Los medicamentos causantes del reingreso fueron, principalmente, los cardiovasculares (incluido diuréticos), 25 casos (31%), acenocumarol 13 casos (16%) antineoplásicos 10 casos (12%), y glucocorticoides 6 casos (7%). Estos 4 grupos farmacológicos fueron responsables del 66% de todos los reingresos causados por RAM (ver tabla 2).

El total de RAM detectadas fue de 132. De ellas el 26% (35 RAM) afectaron al sistema GI, el 12% (16 RAM) a la sangre, otro 12% (22 RAM) al organismo en general y 11% (14 RAM) al aparato cardiovascular (ver tabla 3).

De acuerdo con los criterios de causalidad del SEFV, la asociación entre el reingreso y la RAM se consideró como probable en 48 casos (59,3%) de los casos, posible en 24 casos (29,6%), definida en 6 casos (7,4%) y condicional en 3 casos (3,7%) (ver tabla 5).

Valoración del CMBD como método de detección de RAM

De todos los reingresos causados por RAM solamente 28 casos (34,6%) hubiesen sido detectados mediante el uso del CMBD (ver tabla 4). La causalidad afectó ligeramente a la detección de los reingresos causdos por RAM: entre las RAM detectadas mediante el CMBD, un 52,8% fueron probables y un 32,1% posibles, mientras que para las RAM que no fueron detectadas, el porcentaje fue de 71,4% y 25%, respectivamente (ver tabla 5).

Reingresos hospitalarios causados por RAM prevenibles

De los 81 reingresos que fueron causados por RAM, 31 (38,3%) se consideraron prevenibles de acuerdo con los criterios de Schumock et al.. Una inadecuada monitorización de acenocumarol fue la causa mayoritaria de reingreso prevenible (38,7%), seguido de una inadecuada monitorización de digoxina (12,9%), alteración en los niveles de sodio y potasio por diuréticos (12,9%) e hipotensión por antihipertensivos (9,6%). Los 4 grupos farmacológicos mencionados (acenocumarol, digoxina, diuréticos y antihipertensivos) fueron los responsables del 74 % de todos los reingresos prevenibles (ver tabla 6).

En cuanto a la implicación de los Servicios, el Servicio de Digestivo fue el que atendió el mayor número de los reingresos prevenibles (38,7%), ya que prácticamente la totalidad de las hemorragias causadas por una inadecuada monitorización de acenocumarol fueron atendidas por dicho Servicio. El 16,1% fueron atendidos en Cardiología, el 12,9% en Nefrología y otro 12,9% en Endocrinología. Los 4 Servicios mencionados (Digestivo, Cardiología, Nefrología y Endocrinología) atendieron a más del 80% de todos los casos de reingreso prevenible (ver tabla 7).

Costes de los reingresos causados por RAM

El coste de los 81 reingresos causados por RAM fue de 236.649,34 € (39.439.978 pesetas), con una media del coste por reingreso de 2921,6 € (481.914 pesetas). La mayor parte del gasto corrió a cargo del Servicio de Digestivo con el 31,4% del coste total, seguido de Enfermedades Infecciosas (20,4%), Hematología (19,1%) y Cardiología (8,7%).

El coste de los reingresos prevenibles fue de 71.832,3 € (11.971.571 pesetas), cantidad que podría haberse ahorrado de haberlos evitado. El coste medio del reingreso prevenible fue de 2317,2 € (386.185 pesetas). Más de la mitad del gasto de los reingresos prevenibles (51,8%) corrió a cargo del Servicio de Digestivo, seguido de Cardiología (15%) y Endocrinología (8,7%) (ver tabla 7).

DISCUSIÓN

Un importante número de los reingresos hospitalarios están causados por RAM. Dado el control sanitario al que es sometido el paciente en el hospital, cabría esperar, a priori, que el riesgo de padecer una RAM en pacientes que cuentan con un ingreso previo fuese menor que en el resto de la población. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que reingresan por RAM (4,5%) es equiparable, a pesar del gran número de variables implicadas, a la incidencia de ingresos causados por medicamentos (2,4%-6,1%)²¹⁻²⁴. Parece, por lo tanto, que un ingreso hospitalario previo no lleva asociado una disminución del riesgo de ingresar por una RAM, si bien es cierto que el reingreso hospitalario está asociado a pacientes con mayor número de patologías³ y que reciben un mayor número de medicamentos, y que, por lo tanto, serían pacientes expuestos a mayor riesgo de padecer una RAM²⁵. Por otro lado, el haber realizado un seguimiento prospectivo de los reingresos, es decir, una monitorización intensiva de detección de RAM, conlleva que el número de casos sea mayor que si se hubiese utilizado otro método de detección de RAM²³, aunque, en contraposición, no incluir aquellos reingresos programados puede haber infraestimado la incidencia. Con todo, y a pesar de la complejidad de las variables involucradas, el reingreso hospitalario causado por RAM aparece como un problema social y sanitario relevante.

En cuanto a los factores que, tradicionalmente, se ha visto, influyen en el riesgo de padecer una RAM, figuran la edad y el sexo. Como se ha comprobado, a mayor edad mayor riesgo de padecer una RAM^{10,24-27}. En nuestro estudio solamente el 15% de los pacientes a los que se les diagnosticó una RAM tenían menos de 51 años y la mayoría

de ellos eran pacientes oncológicos que sufrían reacciones adversas a antineoplásicos. El 85% restante eran mayores de 51 años, de los cuales casi la mitad, el 46%, eran mayores de 76 años. Sin embargo, al haberse realizado el estudio en un hospital que carece de Servicio de Pediatría estos datos están, obviamente, sesgados.

Los datos sobre la influencia del sexo en la incidencia de RAM han sido contradictorios hasta la fecha. Mientras algunos autores relacionan el sexo femenino con un mayor riesgo de padecer RAM^{25,28,29}, otros no han encontrado relación alguna^{4,38}. Para poder valorar los datos del presente estudio, habría que considerar que la población de pacientes que reingresa es mayoritariamente masculina³, lo que podría explicar que los pacientes que ingresaron por una RAM fuesen más frecuentemente varones. El escaso número de casos detectados impide, sin embargo, extraer conclusiones al respecto.

Por otro lado, en nuestro estudio, 4 grupos farmacológicos (cardiovasculares, acenocumarol, antineoplásicos y glucocorticoides) fueron los responsables del 66% de todos los reingresos causados por RAM, lo que es un perfil comparable al de los grupos farmacológicos que causan ingreso hospitalario^{10,21,24,25}. Llama la atención, sin embargo, el gran número de reingresos causados por acenocumarol (16%), teniendo en cuenta que se trata de un fármaco que se monitoriza de manera exhaustiva durante y después de la hospitalización. Dada la idiosincrasia de la población que reingresa, mayoritariamente ancianos con múltiples patologías, es probable que la monitorización de acenocumarol en esta población sea de más difícil control en comparación con el resto de la población.

La implicación de los glucocorticoides en reingresos causados por RAM (7% de los reingresos) también parece más relevante que en los ingresos causados por medicamentos, esto puede deberse al hecho de que la terapia crónica con glucocorticoides esté especialmente indicada en los estadios más avanzados de diversas patologías y que, por lo tanto, se trate de pacientes que reingresan con mayor frecuencia. Por otro lado, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en contraposición a los estudios que estudian los ingresos causados por RAM, no aparecen como una de las causas principales de reingreso por RAM, lo que podría explicarse por el adecuado manejo que se hace del paciente que ingresa por una reacción adversa causada por AINE, al que se le propone una terapia farmacológica alternativa y, por lo tanto, se hace más difícil que vuelva a ingresar por una RAM debida a AINE.

De todos los reingresos asociados a RAM, solamente un 34,6% hubiesen sido detectados mediante el CMBD. El cociente entre el porcentaje probable/posible de los reingresos causados por RAM fue mayor en el caso de los reingresos detectados por el CMBD, es decir, parece que cuanto mejor establecida está la relación causal entre el medicamento y la reacción adversa, mayor probabilidad habrá de que esta sea detectable. La causalidad no parece, sin embargo, explicar en su totalidad la no detección de todos los reingresos causados por RAM, ya que, probablemente, el CMBD tiene una serie de limitaciones inherentes como método de detección de RAM.

Entre las causas que podrían explicar esta eficacia limitada del CMBD se podría citar, por un lado, su absoluta dependencia de la mención expresa de la RAM en el informe redactado por el médico, ya que, como resulta obvio, solo se transcribe lo que es sujeto de codificación. Al respecto, la importante carga de precaución por parte de los médicos en la imputabilidad de un diagnóstico clínico a un medicamento hace que el número de RAM transcritas y codificadas sea menor que el número real de sospechas de RAM. Por otro lado, en los hospitales, la codificación de los diagnósticos referidos en el informe de alta es realizado por los Servicios de Documentación clínica. Dado el carácter administrativo de este personal, el desconocimiento de la terminología médica y farmacológica puede conllevar una codificación inadecuada. 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 y se comprobó que en 21 de los casos no se había codificado ningún código CIE-9 de RAM en el sistema informático, habiendo sido la RAM descrita entre los diagnósticos de alta del informe³¹.

A pesar de estas limitaciones, el CMBD puede ser de importante ayuda como fuente de información en farmacovigilancia, ya que, entre otras posibilidades, permite superar, al menos en parte, la importante infranotificación existente en el medio hospitalario. Al respecto, trabajar conjuntamente con el Servicio de documentación podría mejorar la codificación y la eficacia de este método de detección de RAM.

El 38,3% de los reingresos causados por RAM se consideraron prevenibles. Este dato resulta ligeramente superior al dado por Lagnaoui et al.⁹ (25% prevenibles), Goettler et al.¹³ (30,7%) y Bannwarth et al.²⁵ (37,9%). Dada la amplia variabilidad que existe en cuanto a los criterios de preventabilidad y a que se trata de estudios que analizaron el ingreso hospitalario y no el reingreso la comparación directa con estos datos resulta

difícil. Curiosamente, dos estudios que han utilizado los criterios de Schumock et al. para determinar la prevenibilidad difieren enormemente en el porcentaje de ingresos que serían prevenibles, mientras McDonnell et al.³² estimaban un porcentaje del 62,3%, Pearson et al.³³ daban un porcentaje del 19%. Se demuestra, por lo tanto, que el grado de evitabilidad del ingreso hospitalario causados por RAM, y por consiguiente también la del reintegro hospitalario, está asociado a una multitud de variables, muchas de las cuales son inherentes al propio hospital donde se realiza el estudio.

El objetivo último de este tipo de estudios es poder establecer medidas para prevenir ingresos hospitalarios (reingresos, en nuestro caso) causados por RAM. Las siguientes medidas generales propuestas por Forster et al.³⁴ podrían ser extrapolables en el caso de la prevención de los reintegros causados por RAM:

- 1) Mejorar la comunicación entre el hospital y la Atención Primaria, informando sobre posibles cambios en la terapia farmacológica y los nuevos controles a realizar.
- 2) Informar al paciente sobre la medicación con la que se va de alta.
- 3) Planificar el alta mediante procedimientos sistemáticos previos al alta.
- 4) Realizar visitas médicas programadas o consultas telefónicas por un farmacéutico de hospital una vez el paciente es dado de alta.

Otras medidas generales propuestas por otros autores que podrían ser igualmente aplicables son reforzar la educación de los profesionales sanitarios respecto a la farmacología y la utilización de medicamentos⁹ y realizar una monitorización más exhaustiva de la clínica y de las pruebas de laboratorio¹³. Aplicar estas medidas en aquellos grupos con mayor riesgo de ingresar por RAM y realizar estudios de coste-efectividad, podría orientar sobre la viabilidad de las mismas. En nuestro estudio el mayor número de reintegros prevenibles (74%) se dieron en pacientes de avanzada edad y en tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) (acenocumarol), digoxina, diuréticos y antihipertensivos.

Este perfil de fármacos y causas asociadas al reintegro prevenible causado por RAM fue similar a otros estudios que utilizaron los mismos criterios de evitabilidad^{32,33}. En nuestro estudio, sin embargo, el porcentaje de reintegros prevenibles que fueron causados por una inadecuada monitorización de ACO (38,7%) fue más alto que en los otros estudios (el 21% en el caso de McDonnell et al.³² y el 10,5% en el de Pearson et al.³³). El problema de los ACO como causa de ingreso hospitalario se ha constatado en

estudios anteriores^{27,35}. Según Otero et al.³⁶, el acenocumarol es el medicamento mayormente implicado en acontecimientos adversos a medicamentos considerados como prevenibles. Como causas citaban la dificultad de acceso a los servicios sanitarios por parte de los pacientes, una inadecuada formación de los generalistas, la falta de educación sanitaria de los pacientes y, sobre todo, las deficiencias organizativas del sistema sanitario que conducen a una falta de control en el medio ambulatorio. Pearson et al.³³, vieron la necesidad de instaurar un protocolo de actuación conjunto entre el Servicio de Farmacia y el de Cardiología con el fin de mejorar la monitorización de los ACO a nivel hospitalario. Con todo, la problemática de los ACO podría acelerar, en el futuro, la introducción en el mercado de nuevos fármacos anticoagulantes por vía oral³⁷.

El coste de los 81 reingresos causados por RAM ascendió a 236.649,34 € (39.439.978 pesetas), que equivaldría a una media de 2921,6 € (481.914 pesetas) por reingreso, un coste comparable al del ingreso hospitalario causado por RAM que oscila entre 1841 y 3004 € de media por hospitalización^{9,38,39}. El cálculo de los costes se ha realizado bajo la asunción de que la totalidad del coste del reingreso era atribuible a la RAM (que figuraba como diagnóstico principal), lo cual puede haber sobreestimado el coste directo de aquellos reingresos que pudieron ser prolongados por alguna situación ajena a la RAM. Sin embargo, para una estimación más completa del impacto económico de los reingresos asociados a RAM, habría que sumar al coste directo ya calculado, los costes indirectos e intangibles¹³, que, por carecer de la infraestructura necesaria no se han estimado.

El cálculo del coste asociado a RAM, además de cuantificar la repercusión económica que supone para el sistema sanitario, permite valorar futuras medidas para su prevención en términos de eficacia y coste. En nuestro estudio, el coste directo de los reingresos prevenibles fue de 71.832,3 € (11.971.571 pesetas), del cual 59620,8 € (83%) corrió a cargo de cuatro servicios (Digestivo, Cardiología, Endocrinología y Neurología).

El alto coste directo que suponen para el hospital los reingresos hospitalarios causados por RAM que se consideran prevenibles, sumado al coste indirecto no cuantificado que conllevan, sugiere que muchas de las medidas preventivas anteriormente expuestas puedan ser coste-efectivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stowasser DA, Staatz CE, Stowasser M, Coombes JA, Collins DM. Identifying drug-related readmissions. *The Australian Journal of Hospital Pharmacy* 2000; 30: 47-53.
2. Hewitt J. Drug-related unplanned readmissions to hospital. *The Australian Journal of Hospital Pharmacy* 1995; 25: 400-3.
3. Jimenez-Puente A, Garcia-Alegria J, Gomez-Aracena J, Hidalgo-Rojas L, Lorenzo-Nogueiras L, Fernandez-Crehuet-Navajas J. Análisis de las causas de los reingresos en un hospital de agudos y su evitabilidad potencial. *Medicina Clínica (Barc)* 2002; 118(13):500-5.
4. Ashton CM, Del Junco DJ, Soucek J, Wray NP, Mansur CL. The association between the quality of inpatient care and early readmission: a meta-analysis of the evidence. *Medical Care* 1997; 35(10):1044-59.
5. Timothy P. Can early readmission rates accurately detect poor-quality hospitals? *Medical Care* 1995; 33:234-45.
6. Conesa A, Prat A, Lledó R y Asenjo MA. El reingreso hospitalario como indicador de calidad. *Medicina Clínica(Barc)* 1997; 108:137.
7. Bero LA, Lipton HL, Bird JA. Characterization of geriatric drug-related hospital readmissions. *Medical care* 1991; 29: 989-1003.
8. Frankl SE, Breeling JL, Goldman L. Preventability of emergent hospital readmission. *The American Journal of Medicine* 1991; 90: 667- 674.
9. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 56(2):181-6.
10. Scheneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2002; 58: 285-291
11. Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(9): 623-650.
12. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Archives of Internal Medicine* 1986; 146(10): 1931-4..
13. Goettler M, Scheneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations Part II: Cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; 6 (Suppl. 3): 79-90.
14. Directiva 2000/38/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 5 de junio de 2000.
15. Madurga M, de Abajo FJ, Martín-Serrano G, Montero D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. En: Grupo IFAS. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Jarpyo, Madrid: 1998; 37-61.
16. Thurmann PA. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Safety* 2001; 24(13):961-8.
17. Fernández Martínez G, Cantal Sanchez MT, Mora Mora MA. Rendimiento de los métodos de detección de reacciones adversas a medicamentos en un hospital. *Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza* 2001; 41 (supl. I): 47.
18. Torelló Iserte J. Papel del CMBDH en farmacovigilancia. Ventajas y limitaciones de una herramienta infrautilizada. *Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza* 2001; 41 (supl. I): 24-28.
19. OMS. Vigilancia farmacológica internacional. Serie de informes técnicos 425. Ginebra, 1969.
20. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hospital Pharmacy* 1992; 27(6):538.
21. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Annals of Pharmacotherapy* 1993; 27(7-8):832-40.
22. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *The Journal of the American Medical Association* 1998; 279(15):1200-5.
23. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations Part I: Frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; 6 (Suppl. 3): 71-77.
24. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Medical Journal of Australia* 1998; 168(8):405-8.
25. Bannwarth B, Queneau P, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B. Association Pedagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET) References. Hospital visits caused by adverse drug reactions: incidence and preventability assessed in French primary care/emergency departments. *Drug Safety* 2003; 26(2):133-4.

26. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *British Medical Journal* 2000; 320(7241):1036.
27. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289(9):1107-16.
28. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 1988; 36(12):1092-8.
29. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Annals of Pharmacotherapy* 1999; 33(11):1147-53.
30. Klein U, Klein M, Sturm H. The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. *J Clin Pharmacol* 1976; 13(3):187-95.
31. García M, Ajuria A, Rodríguez-Sasiain, Aguirre C. Validación en los códigos asignados en el informe de alta en las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos en un hospital. *Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza* 2001; 41 (supl. I): 68.
32. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36(9):1331-6.
33. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1994; 51(18):2268-72.
34. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Annals of Internal Medicine* 2003; 138(3):161-7.
35. Wilson RM, Runcinman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The quality in Australian helathcare study. *Med J Aust* 1995; 163: 458-71.
36. Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Dominguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp.* 199; 796-805, 1999.
37. Lip GY, Hart RG, Conway DS. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation 2002; *British Medical Journal.* 325(7371):1022-5.
38. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality 1997; *Journal of the American Medical Association* 277: 301-6.
39. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Journal of the American Medical Association* 1997; 277(4):301-6.

Tabla 1: Factores que determinan la preventabilidad de las RAM.

1. ¿Fue la dosis del fármaco, la vía o la frecuencia de administración no apropiada para el peso o el estado de enfermedad del paciente?
2. ¿Se realizó una monitorización de los niveles de fármaco u otras pruebas de laboratorio necesarias?
3. ¿Existía historia de alergia o una reacción previa al fármaco?
4. ¿Hubo interacción entre dos o más fármacos?
5. ¿Se documentaron niveles tóxicos de fármaco en sangre?
6. ¿Hubo un cumplimiento inadecuado por parte del paciente?

Tabla 2: Clasificación por grupo farmacológico de los fármacos asociados a reingreso hospitalario.

| Grupo Farmacológico | N° de reingresos causados por RAM | |
|---------------------|-----------------------------------|------------|
| | Casos | % |
| Cardiovasculares | 25 | 31 |
| Acenocumarol | 13 | 16 |
| Antineoplásicos | 10 | 12 |
| Glucocorticoides | 6 | 7 |
| Antibióticos | 4 | 5 |
| Opiáceos | 3 | 4 |
| Antirretrovirales | 3 | 4 |
| Otros | 17 | 21 |
| Total | 81 | 100 |

Tabla 3: Distribución de las RAM por aparatos.

| Organo | N° de RAM | |
|------------------------|------------|------------|
| | N° de RAM | % |
| Sistema GI | 35 | 26 |
| Sangre | 16 | 12 |
| General | 16 | 12 |
| Cardiovascular | 14 | 11 |
| Nutrición | 12 | 9 |
| SNC | 14 | 11 |
| Hígado y vías biliares | 4 | 3 |
| Piel y anejos | 4 | 3 |
| Otros | 17 | 13 |
| Total | 132 | 100 |

Tabla 4: Valoración de la detectabilidad de las RAM asociadas a reingreso hospitalario mediante el CMBD.

| Detectable mediante CMBD | Casos | % |
|---------------------------------|--------------|------------|
| Sí | 26 | 35,8 |
| No | 55 | 64,2 |
| Total | 81 | 100 |

Tabla 5: Detectabilidad de los reingresos asociados a RAM en función de la causalidad.

| Causalidad | Total Casos | Detectable mediante el CMBD | | No detectable mediante el CMBD | |
|-------------------|--------------------|------------------------------------|------------|---------------------------------------|------------|
| | | Casos | % | Casos | % |
| Condicional | 3 | 0 | 0 | 3 | 5,7 |
| Posible | 24 | 7 | 25 | 17 | 32,1 |
| Probable | 48 | 20 | 71,4 | 28 | 52,8 |
| Definida | 6 | 1 | 3,6 | 5 | 9,4 |
| Total | 81 | 28 | 100 | 53 | 100 |

Tabla 6: Evitabilidad de los reingresos causados por RAM según los criterios de Schumock et al.

| Tipo de reingreso prevenible | Nº de casos | % |
|--|--------------------|------------|
| Inadecuada monitorización de acenocumarol | 12 | 38,7 |
| Niveles tóxicos de digoxina | 4 | 12,9 |
| Niveles anormales de K ⁺ y Na ⁺ por diuréticos | 4 | 12,9 |
| Hipotensión por antihipertensivos | 3 | 9,6 |
| Hiper glucemia por glucocorticoides | 2 | 6,5 |
| Niveles tóxicos de fenitoina | 2 | 6,5 |
| Disminución de necesidades de insulina | 2 | 6,5 |
| Hipoglucemia por antidiabéticos orales | 1 | 3,2 |
| Hipotensión ortostática por NTG-SL | 1 | 3,2 |
| Total | 31 | 100 |

Tabla 7: Coste de todos los reingresos causados por RAM y de los reingresos prevenibles causados por RAM.

| Servicio | Reingresos causados por RAM | | Coste total por Servicio | | Nº de reingresos prevenibles | | Coste de los reingresos prevenibles | |
|------------------|-----------------------------|------------|--------------------------|------------|------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|
| | Casos | % | € | % | Casos | % | € | % |
| Digestivo | 23 | 28,4 | 74342,28 | 31,4 | 12 | 38,7 | 37232,23 | 51,8 |
| Enf. Infecciosas | 12 | 14,8 | 48329,86 | 20,4 | 1 | 3,2 | 4119,36 | 5,7 |
| Hematología | 9 | 11,1 | 45128,06 | 19,1 | 2 | 6,5 | 3597,95 | 5 |
| Cardiología | 10 | 12,5 | 20558,39 | 8,7 | 5 | 16,1 | 10753,09 | 15 |
| Neurología | 9 | 11,1 | 13808,78 | 5,8 | 4 | 12,9 | 5456,03 | 7,6 |
| Nefrología | 5 | 6,2 | 9610,33 | 4,1 | 2 | 6,5 | 3229,89 | 4,5 |
| Endocrinología | 4 | 4,9 | 6267,64 | 2,6 | 4 | 12,9 | 6267,69 | 8,7 |
| Medicina interna | 3 | 3,7 | 8634,56 | 3,7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ginecología | 3 | 3,7 | 4667,32 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neumología | 2 | 2,5 | 2603,06 | 1,1 | 1 | 3,2 | 1176,06 | 1,7 |
| UCI | 1 | 1,2 | 2699 | 1,2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 81 | 100 | 236.649,3 | 100 | 31 | 100 | 71.832,3 | 100 |

ANEXO II

- Boletín INFAC. Farmacovigilancia en **la Comunidad**
Autónoma Vasca. INFAC 2003;11(5):21-4.

Sumario

FARMACOVIGILANCIA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA VASCA

■ INTRODUCCIÓN

■ PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN DE TARJETA AMARILLA

- DATOS MÍNIMOS A CUMPLIMENTAR EN UNA TARJETA AMARILLA
- ¿QUÉ NOTIFICAR?
- ¿QUÉ PUEDEN PEDIR LOS PROFESIONALES SANITARIOS A LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA?

■ DESTINO DE LA INFORMACIÓN, FUNCIONAMIENTO Y ESQUEMA DE FARMACOVIGILANCIA (caso de la corvasatrina)

■ NUEVAS VÍAS DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

- OSABIDE
- PÁGINA WEB DE LA UNIDAD
- TARJETA AMARILLA ELECTRÓNICA

FARMACOVIGILANCIA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA VASCA

CARMELO AGUIRRE, MONTSERRAT GARCÍA y JOSÉ MIGUEL RODRÍGUEZ-SASIAÍN
 Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

1. INTRODUCCIÓN

A propuesta de la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco, este Boletín INFAC se dedica monográficamente a la Farmacovigilancia y ha sido elaborado por los profesionales de la Unidad de Farmacovigilancia. Entre otros motivos, merece subrayarse que, a lo largo del pasado año, en relación con la farmacovigilancia, se han producido dos importantes novedades legislativas.

Nuestra Comunidad ha publicado el Decreto 239/2002, que regula el Sistema de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco (BOPV nº 204, 25 de octubre de 2002). Con este Decreto, la Comunidad Autónoma establece 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 (RD) 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 la farmacovigilancia que ha venido funcionando con importantes dosis de entusiasmo y algunas precariedades, precisaba de una norma legislativa de elevado rango. En este sentido el RD, 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 y los profesionales sanitarios) recoge, en buena parte, sus aspectos de funcionamiento, en forma de un código de actuación elaborado por los propios técnicos del Sistema, denominado "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia", lo que trae consigo un notorio respaldo de la actividad que hasta ahora se lleva a cabo.

Además, como consecuencia de la entrada en vigor del RD 711/2002, los titulares de autorización de comercialización han comenzado a comunicar a la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. De esta forma la Comunidad Autónoma asume una función, hasta ahora realizada por la Agencia Española del Medicamento.

Por otra parte, es conveniente, e importante, informar a los profesionales sanitarios que la ley (artículo 7 del RD 711/2002) establece la: **"obligación de notificar toda sospecha de reacción adversa (a medicamentos) de las que tengan conocimiento durante su práctica habitual y enviarla lo más rápidamente posible al órga-**

Para notificar
basta con la
sospecha de
RAM

no competente en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma correspondiente (en nuestro caso a través de la **Unidad de Farmacovigilancia**), mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas ("**tarjeta amarilla**"). En contra de lo que algunos lectores puedan suponer esta obligación no es nueva, ya que así venía reflejada en la Ley del Medicamento de 1990, si bien se han producido dos matizaciones importantes. La primera es la introducción del término **sospecha**, lo que quiere decir que no se pide al profesional un diagnóstico inequívoco de la responsabilidad causal del medicamento en la producción de la reacción; la impresión diagnóstica (ID) reflejada en una historia clínica es suficiente para ser notificada. Esto es así porque la experiencia ha demostrado que, en términos de riesgos asociados a medicamentos, no se debe esperar a certezas diagnósticas para comunicar efectos adversos asociados al uso de medicamentos. La segunda matización es la introducción de la definición de reacción adversa en el RD, definición que transcribe la adoptada por la OMS en 1969 y que ha sido la base del Programa Internacional de Monitorización de Medicamentos (véase cuadro de definiciones).

2. PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN DE TARJETA AMARILLA

Datos mínimos a cumplimentar en una Tarjeta Amarilla:

- Identificación del paciente: nombre, edad (interesa para identificar grupos de riesgo) y peso (útil para detectar casos de sobredosificación).
- Medicamentos: dosis diaria, vía de administración, fecha de comienzo y final del tratamiento. Es importante anotar **todos** los medicamentos que el paciente tomaba, incluso los no prescritos ("automedicación"), mencionándolos como sus marcas comerciales concretas. También es importante señalar el motivo de la prescripción, ya que indica la patología de base que a veces puede contribuir a la aparición de la reacción adversa, por lo que, en este caso, el medicamento sería un "falso culpable".
- Reacción/es: fecha de comienzo, final y el desenlace. Conviene expresar si el paciente se recuperó, si quedaron secuelas o si fue motivo de ingreso hospitalario, datos que ayudan a valorar la gravedad de la reacción adversa.
- Observaciones: cualquier dato que el notificador considere de interés y puede contribuir a mejorar el conocimiento del caso: datos de laboratorio, alergias, pruebas radiológicas, etc.
- Identificador 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.

Tanto los datos del paciente como los del notificador son confidenciales.

Es importante rellenar todos los datos mínimos de la tarjeta pero si no dispone de algunos de ellos también es de gran utilidad su notificación.

¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas observadas tras la administración de un medicamento, vacunas u otras sustancias medicinales, incluyendo plantas medicinales y homeopatía, tanto en la asistencia hospitalaria como en la extrahospitalaria. Conscientes de la sobrecarga de trabajo en todos los ámbitos asistenciales, ponemos énfasis en que el profesional sanitario priorice la notificación de:

- Sospechas de reacciones adversas graves (independientemente de que sean conocidas) y/o inesperadas a cualquier medicamento.
- Medicamentos nuevos (primeros cinco años desde su autorización): todo tipo de reacciones adversas aunque puedan considerarse como banales o supuestamente conocidas (incluidas en la ficha técnica).

¿Qué pueden pedir los profesionales sanitarios a la Unidad de Farmacovigilancia?

En justa reciprocidad con el esfuerzo de los profesionales en informar de los problemas que observan con el uso de medicamentos, una de las funciones fundamentales de la Unidad de Farmacovigilancia es facilitar información de retorno. Entre las actividades de la Unidad, una de ellas consiste en la atención de consultas, realizadas generalmente a través del teléfono, que no se reducen exclusivamente a posibles efectos adversos asociados a medicamentos. Para dar idea de su importancia se puede señalar que solo en los últimos 8 años han sido atendidas unas 1000 consultas, que recibieron contestación en el día por vía telefónica; además, la respuesta se complementó posteriormente con un envío de información escrita refrendada bibliográficamente.

Por otra parte, todos los remitentes de tarjetas y las notificaciones procedentes de la industria reciben contestación de acuse de recibo de su notificación, lo cual da garantía de que el caso es incorporado a la base de datos de la OMS, a través del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Se desea subrayar que la Unidad de Farmacovigilancia está a disposición de los profesionales para atender sus peticiones de información.

3. DESTINO DE LA INFORMACIÓN. FUNCIONAMIENTO Y ESQUEMA DE FARMACOVIGILANCIA (caso de la cerivastatina).

En un esquema global (Figura 1), los agentes implicados en el Sistema de Farmacovigilancia se relacionan de la siguiente forma:

Los profesionales sanitarios, ante un paciente en el que observan un conjunto de signos y síntomas que les hacen sospechar una posible asociación con la utilización previa de un medicamento, deben iniciar el proceso de notificación. Pueden hacerlo mediante tarjeta amarilla a la Unidad de Farmacovigilancia o bien pueden comunicar el caso al laboratorio

farmacéutico correspondiente. Sin embargo, para evitar duplicidades es conveniente optar por uno u otro y considerar que la Unidad de Farmacovigilancia, puesto que forma parte de la estructura sanitaria, debería ser la vía prioritaria.

Todas las notificaciones recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia, se registran, se evalúan, se codifican y se cargan en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA). La información contenida en esta base de datos es evaluada periódicamente 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, órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento (AEM).

Por otra parte desde la AEM se comunican cada 15 días a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) las sospechas de reacciones adversas graves a medicamentos autorizados por procedimiento centralizado que han sido notificadas por los profesionales de la salud a través de cualquiera de las vías descritas anteriormente.

Un ejemplo de funcionamiento de este sistema lo constituye la retirada del mercado de la cerivastatina. La sospecha se suscitó a partir de la notificación al Centro de Farmacovigilancia de Andalucía de un caso de rabdomiólisis, posiblemente asociada a cerivastatina. A raíz de este caso, se revisaron las notificaciones existentes en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia y se detectaron (inicialmente) 34 casos de rabdomiólisis asociados a cerivastatina. En el 65% de los casos, el paciente estaba en tratamiento concomitante con gemfibrozilo. Se procedió a elaborar un informe sobre la tasa de notificación de rabdomiólisis comparada para las distintas estatinas (tratamiento combinado o no a gemfibrozilo) y ajustado por consumo. A partir de la evaluación de este problema de seguridad por parte del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y del grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la EMA se tomaron las medidas informativas y reguladoras que llevaron a la retirada de la cerivastatina.

En resumen, a partir de la iniciativa notificadora de los profesionales sanitarios, se recopila una información sobre reacciones adversas que, aunque sólo se trata de sospechas de una posible asociación con los medicamentos utilizados, sirven para generar señales de posibles riesgos nuevos. En ocasiones, esta información es suficiente para tomar medidas reguladoras. Éstas pueden oscilar entre la incorporación en la ficha técnica de la especialidad farmacéutica de una contraindicación o una información sobre nuevas reacciones adversas, hasta la suspensión de comercialización.

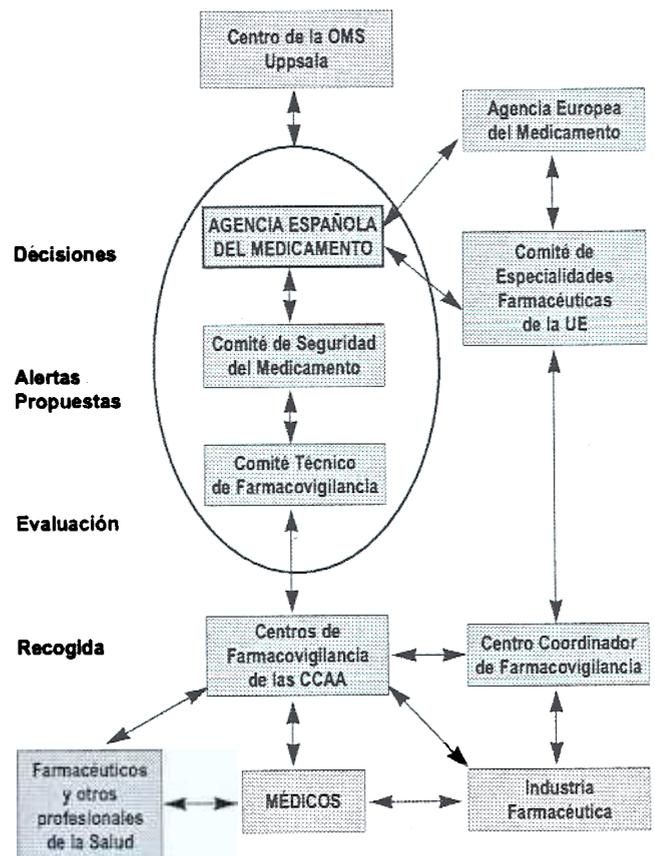
4. NUEVAS VÍAS DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Osabide. La base de la farmacovigilancia son los profesionales sanitarios y su comunicación de los efectos adversos a medicamentos, y es función de la administración sanitaria facilitarla. Por ello, las potencialidades de los nuevos progra-

mas de gestión clínica informatizada (Clinic, Osabide) o las posibilidades que ofrece internet deben explorarse en un caso y ofertarse en el otro. Osabide facilita que siempre que el médico sospeche una reacción adversa genere un episodio y teclee la palabra RAM (Reacción Adversa a Medicamentos), abriéndose la correspondiente pantalla (véase su reproducción en la figura 2). A priori, una de las ventajas de Osabide es que una parte de los datos mínimos necesarios para la notificación (véase apartado 2), como son los datos de identificación del paciente, del notificador y medicaciones consideradas activas son capturadas automáticamente. En este último caso, respecto a los medicamentos, el médico debe marcar el que considera como causa. Respecto a la reacción adversa pueden introducirse, en texto libre, hasta tres tipos de ellas, cada una con su fecha de inicio, final y desenlace. En caso de no conocer la fecha de finalización del episodio, la RAM permanecería como pendiente y Osabide recordará esta circunstancia al acceder a la historia clínica en cada visita. La notificación así confeccionada puede imprimirse como Informe sobre una tarjeta amarilla o bien sobre papel, y una vez plegado, introducirse en un sobre. En el futuro se contempla la posibilidad de incluirla como fichero adjunto de correo electrónico y enviarla a gafarmcv@hgda.osakidetza.net. Es importante señalar que se

La Unidad de Farmacovigilancia atiende sus peticiones de información sobre RAM

Figura 1
 Esquema global de funcionamiento del Programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos

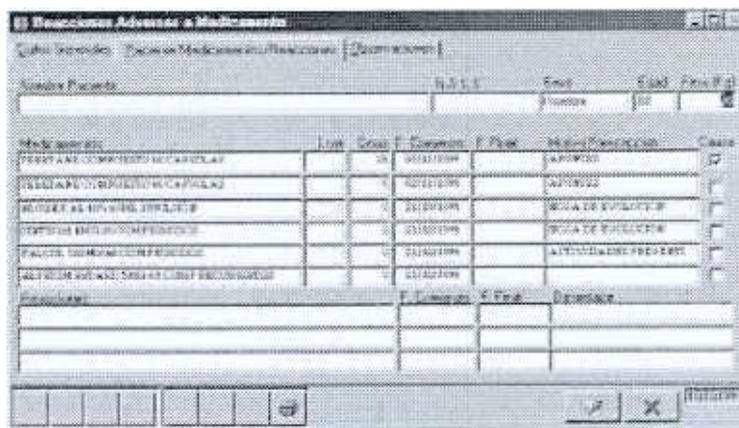


debe suprimir de la notificación aquellos medicamentos que el paciente no está tomando en el momento de la RAM.

Página web de la Unidad de farmacovigilancia. Existe un diseño bastante elaborado de la página y se espera que durante este año se realice su puesta en red. Además, este instrumento de comunicación puede ser útil para los profesionales sanitarios como fuente de información relevante, en materia de seguridad de medicamentos.

Tarjeta Amarilla electrónica. Siguiendo en la línea de facilitar la notificación, la Unidad tiene previsto, en breve plazo, poner a disposición de los profesionales la tarjeta amarilla en formato electrónico, la cual será accesible tanto desde la página web de Osakidetza como desde la del Departamento de Sanidad. En cualquier caso, el profesional sanitario podrá utilizarla, si así lo desea, para comunicar efectos adversos, rellenando los apartados de la misma.

Figura 2
Reproducción de una de las pantallas del Programa Osabide durante la generación de un episodio de historia clínica de reacción adversa a medicamento



DEFINICIONES (Real Decreto 711/2002)

"Reacción adversa": cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.

"Reacción adversa grave": cualquier reacción adversa que:

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

"Reacción adversa inesperada": cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica.

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Teléfono 94 400 7070 - Fax 94 400 7103

Email: gafarmacv@hgda.osakidetza.net - gfarmaco@hgda.osakidetza.net



Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrazabala, Iñigo Aizpurua, Iñaki Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armentariz, Maite Calkán, Aritz Etxebarria, Julie Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Irujo, Nekane Jato, Iñaki Lakus, Javier Martínez, Javier Meana, Carmela Mozo, Elena Olloquegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X
D.L.: BI-567-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SALA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

- Unzurrunzaga A, Ruiz J, García M, Aguirre C, García-Monco JC. Moxifloxacin induced seizures in an epileptic patient. J Pharm Technol 2003;19:355-7.

Moxifloxacin-Induced Seizures in an Epileptic Patient

AINHOA UNZURRUNZAGA, JAVIER RUIZ, MONSERRAT GARCIA, CARMELO AGUIRRE,
AND JUAN C GARCIA-MONCO

Objective: To report a patient with seizures probably related to the use of moxifloxacin, a fourth-generation quinolone.

Case Summary: A 79-year-old white man developed status epilepticus after a 4-day course of moxifloxacin for respiratory infection. He had experienced seizures 2 years before presentation. The patient was currently receiving warfarin, theophylline 400 mg/d, albuterol, furosemide, potassium, and digoxin, and omeprazole for chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation with mild heart failure, and heartburn, respectively. He also had moderate renal failure. Despite aggressive therapy, the patient developed progressive respiratory insufficiency and died.

Discussion: Quinolone use is associated with a variety of central nervous system (CNS) adverse effects in approximately 1–2% of patients. In fact, CNS adverse effects represent the second most frequently encountered form of quinolone toxicity after gastrointestinal involvement. Occasionally, quinolones induce seizures, but, as of October 17, 2003, none have been reported in the literature. Use of the Naranjo probability scale indicated a probable relationship between seizures and moxifloxacin administration in this patient. Seizures may be mediated by CNS stimulation secondary to quinolone binding to γ -aminobutyric acid receptors. Coexisting medical conditions and concurrent medications also facilitate seizure appearance. Risk factors include seizure history, hypokalemia, alkalosis, renal failure, and concomitant treatment with agents that lower the seizure threshold. These factors were not present in this patient except for a prior history of seizures and mild renal failure.

Conclusions: Seizures with quinolones, albeit rare, need to be considered in certain populations, particularly patients who have had prior seizures, the elderly, patients with renal dysfunction, and patients on multiple medications.

J Pharm Technol 2003;19:355-7.

Quinolones are commonly prescribed antibiotics and have been associated with central nervous system (CNS) adverse effects of variable severity, including headache, dizziness, tremor, confusion, psychosis, and nervousness, with an overall incidence of 1–2%.^{1,2} Occasionally, they can induce seizures, with trovafloxacin having the greatest potential and levofloxacin possibly having the least potential.³ Moxifloxacin is a fourth-generation fluoroquinolone, and seizures have not been described with its use. We would like to draw the attention to moxifloxacin's potential as a seizure-inducing agent.

Case Report

A 79-year-old white man had a history of chronic obstructive pulmonary disease and type 1 diabetes. Two years before the present admission, he was hospitalized for 2 episodes of generalized seizures of recent onset; magnetic resonance imaging of the brain disclosed multiple white matter infarcts. Seizures of idiopathic origin were diagnosed and he was successfully treated with phenytoin. Lone atrial fibrillation was also discovered and warfarin therapy was started. Diuretics with potassi-

AINHOA UNZURRUNZAGA MD, Resident in Internal Medicine, Hospital de Galdacano, Vizcaya, Spain; JAVIER RUIZ MD, Attending Physician, Neurology, Hospital de Galdacano; MONSERRAT GARCIA PhD, Hospital Pharmacist, Pharmacovigilance Unit, Hospital de Galdacano; CARMELO AGUIRRE MD, Pharmacovigilance Unit Staff, Hospital de Galdacano; JUAN C GARCIA-MONCO MD, Chief, Neurology Service, Hospital de Galdacano. Reprints: Juan C Garcia-Monco MD, Servicio de Neurologia, Hospital de Galdacano, 48960 Galdacano, Vizcaya, Spain, FAX 34 94 400 7133, hospit05@sarenet.es

um supplements were used occasionally, as clinically indicated. Several weeks later, valproic acid was substituted for phenytoin due to an interaction between phenytoin and warfarin. He remained seizure-free for 1 year, and therapy with valproic acid was discontinued.

▲
Seizures...were likely induced or facilitated by moxifloxacin.
▼

Two years after the first admission, the patient was hospitalized with status epilepticus. He had remained off valproic acid for 1 year. Four days before admission, oral moxifloxacin 400 mg/d had been prescribed for respiratory infection. He began having repeated focal, right-sided motor seizures secondarily generalized, and generalized status epilepticus of focal onset was diagnosed. Concomitant medications included warfarin, theophylline 400 mg/d, furosemide, potassium supplements, albuterol, digoxin, and omeprazole (for heartburn). Moxifloxacin therapy was stopped. There had been no changes to his medication in the last months. Status epilepticus was controlled with intravenous diazepam 15 mg and an intravenous bolus dose of valproic acid 1000 mg followed by 400 mg 3 times daily; however, assisted ventilation was needed due to progressive oxygen desaturation.

A brain computed tomography scan showed no acute changes. There was moderate renal failure, with serum creatinine levels of 1.38 mg/dL and creatinine clearance of 31 mL/min (Cockcroft-Gault equation). Otherwise, serum chemistry and hematology values, including complete blood cell count and differential; liver function tests; serum sodium, potassium, and calcium; and erythrocyte sedimentation rate were normal. Arterial blood gas testing showed pH 7.43, pCO₂ 44 mm Hg, pO₂ 49 mm Hg, and O₂ saturation 85%. The patient was at stage A of Child-Pugh classification for liver function.

Despite the absence of additional seizures, the patient's condition deteriorated over the following 2 days, he developed a multiorgan failure, and died.

Discussion

Seizures in this patient were likely induced or facilitated by moxifloxacin administration. Use of the Naranjo probability scale indicated a probable relationship between seizures and moxifloxacin administration.⁴ This adverse effect has not been described with this drug, although other fluoroquinolones have been associated with CNS adverse effects including headache, dizziness,

tremor, confusion, psychosis, and seizures.^{1,2} CNS adverse effects represent the second most frequently encountered form of quinolone toxicity after gastrointestinal involvement.⁵

Fluoroquinolone-induced seizures may be the result of CNS stimulation secondary to the binding of these antibiotics to the γ -aminobutyric acid (GABA) receptor in the brain. Since GABA is a critical inhibitory neurotransmitter in the brain, its inhibition renders the patient prone to epileptic activity.^{6,7} Also, primary excitatory effects mediated via the *N*-methyl-D-aspartate receptor have been postulated to play a role in fluoroquinolone-induced seizures.⁶ The potential excitatory activity of these compounds can be assessed experimentally by the electrophysiologic determination of field potentials in the rat hippocampus; this might be predictive for their neurotoxic potency *in vivo*. The excitatory potency seems to be highly dependent on the chemical structure, with compounds ranging from least to most excitatory as follows: ofloxacin, ciprofloxacin, nalidixic acid, moxifloxacin, BAY x 8843, fleroxacin, lomefloxacin, enoxacin, cinoxacin, tosufloxacin, trovafloxacin, BAY 15-7828, and BAY x 9181.⁸

▲
Theophylline may increase seizure risk with...fluoroquinolones.
▼

Coexisting medical conditions and concurrent medications also facilitate seizure appearance. Risk factors may include seizure history, hypokalemia, alkalosis, and concomitant treatment with agents that lower the seizure threshold. In our patient, the history of prior seizures constitutes the only predisposing factor. Also, theophylline may have facilitated seizure activity.⁹ Interestingly, although the cause of theophylline-induced seizures is not clear, theophylline may also potentiate the antagonism of the inhibitory nervous system (GABA) and increase seizure risk with coadministration of fluoroquinolones.¹⁰ Unfortunately, serum concentrations of theophylline were not available in this patient, although the dosage was always in the low therapeutic range. It should be noted that there is no interaction between theophylline and moxifloxacin.^{11,12} Renal failure, present in this patient, represents another risk factor for quinolone CNS toxicity, although it has to be kept in mind that these drugs also accumulate in the presence of normal renal function.¹³ Furthermore, no dosage adjustment is neces-

sary for moxifloxacin in renal failure according to the manufacturer's package insert.

Summary

Seizures from quinolones, albeit rare, need to be considered in certain populations, particularly patients with prior seizures, the elderly, patients with renal dysfunction, and patients on multiple medications. □

References

1. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999;28:352-64.
2. Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:685-706.
3. Kushner JM, Peckman HJ, Snyder CR. Seizures associated with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2001;35:1194-8. DOI 10.1345/aph.10359
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
5. Mandell LA, Ball P, Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas. *Clin Infect Dis* 2001;32(suppl 1):S72-9.
6. Schmuck G, Schurrman A, Schluter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1831-6.
7. Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *J Toxicol Environ Health* 1995;45:1-45.
8. Williams PD, Helton DR. The proconvulsive activity of quinolone antibiotics in an animal model. *Toxicol Lett* 1991;58:23-8.
9. Sugimoto T, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Okada S. Inhibitory effect of theophylline on recombinant GABA(A) receptor. *Neuroreport* 2001;12:489-93.
10. Vancutsem PM, Schwark WS. Effects of fluoroquinolone antimicrobials alone and in conjunction with theophylline on seizures in amygdaloid kindled rats. Mechanistic and pharmacokinetic study. *Epilepsy Res* 1992;13:59-71.
11. Stass H, Kubitz D. Profile of moxifloxacin drug interactions. *Clin Infect Dis* 2001;32(suppl 1):S47-50.
12. Stass H, Kubitz D. Lack of pharmacokinetic interaction between moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, and theophylline. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(suppl 1):63-70.
13. O'Donnell JA, Gelone SP. Fluoroquinolones. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:489-513, xi.

ANNOUNCING A SERVICE FOR PHARMACY TECHNICIANS BY PHARMACY TECHNICIANS

ADOPT-A-TECH

Joy L Triplett CPhT
Director

Are you planning to take the PTCB National Exam or have a need to strengthen your pharmacology skills?

Do you have a review manual or textbook you are willing to donate?

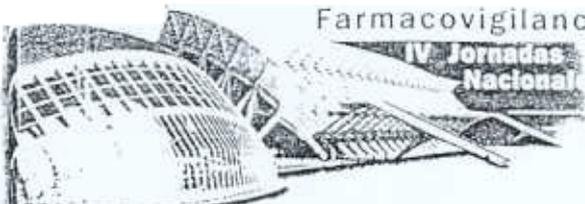
Adopt-A-Tech loans out review manuals to technicians in need who are wanting to take the National Certification Exam. We also provide textbooks to CPhTs who wish to expand their knowledge base. All loaned materials may be borrowed for up to six months. There is no charge for this service other than a minimal shipping fee. Scholarships are also available to help pay for the National Exam or to assist in joining a pharmacy organization or association.

For more information or to donate a book, contact:



ADOPT-A-TECH
1731 South St.
Blair, NE 68008
Phone: 402/426-4067
Fax: 402/426-3351
E-mail: adoptatech@hunteL.net
www.adoptatech.org

ANEXO III



Farmacovigilancia

IV Jornadas
Nacionales

IV Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia

Valencia, 4 y 5 de abril de 2003

HOTEL SIDI SALER DE VALENCIA

PROGRAMA

LIBRO DE RESÚMENES

COSTE DE LOS REINGRESOS HOSPITALARIOS CAUSADOS POR REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Ruiz B, García M, Rodríguez-Sasiain JM, Aguirre C
Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) tienen implicaciones directas no sólo sobre la salud del paciente, sino también sobre el gasto sanitario, debido a los costes que producen su diagnóstico y su tratamiento. El reingreso hospitalario, por otra parte, es un problema común e importante de salud que afecta al 17-47% de los pacientes, según diversos estudios, de los cuales una parte son causados por RAM. Sobre estas bases, el presente trabajo tiene como objetivos calcular el coste de los reingresos hospitalarios causados por RAM, así como estimar el porcentaje de reingresos que hubiesen sido potencialmente evitables y el ahorro económico que hubiese supuesto haberlos prevenido.

MÉTODOS:

Durante 18 meses (julio-2001 a diciembre-2002) se estudiaron todos los ingresos no programados de pacientes que contaban con un ingreso en el mismo hospital (Hospital de Galdakao, Vizcaya) en los 60 días 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 causados por RAM, excluyéndose los casos en los que la RAM ocurría durante la hospitalización. Las RAM fueron codificadas y evaluadas por los profesionales de la Unidad de Farmacovigilancia, previa realización de una anamnesis farmacológica al paciente (tras solicitud del consentimiento expreso).

El estudio de los costes se realizó mediante los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD), que son un sistema de clasificación de pacientes que clasifica a los enfermos en grupos homogéneos en cuanto a consumo de recursos. Mediante la aplicación informática ExploGRD, desarrollada en el Servicio Vasco de Salud, se identificó la agrupación GRD, el peso y el coste de la estancia hospitalaria que la aplicación había asignado a todos aquellos reingresos causados por RAM.

Para valorar la evitabilidad de los reingresos causados por RAM se han utilizado los criterios propuestos por Schumock et al (Hosp Pharm 1992;27:538).

RESULTADOS:

Durante el periodo de estudio hubo 27552 ingresos hospitalarios, de los cuales 1679 fueron reingresos no programados. Se detectaron 69 reingresos causados por RAM en un período ventana de 60 días tras el alta (4.1% del total de reingresos no programados). Los medicamentos causantes del reingreso fueron, principalmente, los cardiovasculares (incluido diuréticos) 23 casos (33.1%), acenocumarol 12 (17.4%), antineoplásicos 8 (11.6%), glucocorticoides 5 (7.2%) y antibióticos 4 (5.6%). Se detectaron un total de 121 RAM, de las cuales las más comunes afectaron al sistema gastrointestinal (26.4%), al organismo en general (20.7%), al aparato cardiovascular (9.9%) y al sistema nervioso central (9.9%).

El coste de todos los reingresos causados por RAM fue de 188.559,59 euros (31.425.341 pesetas). De acuerdo con los criterios de Schumock et al., 28 (40.6%) reingresos se consideraron potencialmente evitables, de los cuales la mayoría se atribuyeron a una inadecuada monitorización de acenocumarol 11 casos (39.3% de los reingresos prevenibles), niveles tóxicos de digoxina 3 casos (10.7%), niveles anormales de sodio y potasio por la utilización de diuréticos 3 casos (10.7%), hiperglucemia por glucocorticoides 3 casos (10.7%) e hipotensión por la utilización de varios antihipertensivos 3 casos (10.7%). Haber evitado los reingresos potencialmente prevenibles hubiese supuesto un ahorro de 64.032,7 euros (10.671.690 pesetas).

CONCLUSIONES:

Los reingresos hospitalarios causados por RAM constituyen un importante número dentro de todos los reingresos y conllevan, además, un importante coste para el hospital. Un porcentaje apreciable de ellos son considerados como potencialmente evitables y, por lo tanto, una actuación sobre los factores condicionantes de las mismas a nivel hospitalario supondría un considerable ahorro económico.