



OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmazien 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
2004



INDICE

	Pág.
Introducción	1
Gasto de funcionamiento del Centro	6
Presentación del Programa de Farmacovigilancia	7
Boletines 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
1. Resultados del Programa de Notificación	11
2. Producción Científica	24
3. Consultas telefónicas	26



INDICE

Pág.

Anexos	27
--------------	----

- ANEXO I**
- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 19
 - Boletín de Tarjeta Amarilla nº 20

- ANEXO II**
- Artículo en revista. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Safety* 2004; 27(6): 411-20.
 - Artículo en revista. Nefritis intersticial asociada a omeprazol. Descripción de un caso. *Farm Hosp* 2004; 28 (Nº ext. 1): 113.
 - Comunicación poster. XIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Santander 2004.
 - Comunicación poster. Parkinsonismo asociado a trimetazidina. V Jornadas de Farmacovigilancia. Barcelona 2004.



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 2004. Entre los contenidos recogidos en la misma merece subrayarse:

1º 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, 487, ha descendido ligeramente, a pesar de lo cual la Comunidad Autónoma con 10.050, es la cuarta Comunidad en número total de notificaciones (1.982-2.004) tras Cataluña (23.832), Valencia (12.241) y Andalucía (11.583). En tasa de notificación por millón de habitantes, e igualmente en tasa de notificación por mil médicos, la CAPV es la tercera comunidad tras Galicia y La Rioja.

2º Notificadores nuevos. Como se describe en la memoria (pag. 12) es destacable la incorporación de nuevos notificadores, 40% del total de notificadores del año lo son. El hecho de la incorporación de nuevos profesionales es indicativo de la extensión del Programa, si bien es sabida la dificultad de que se mantenga estable la notificación.

3º Consultas telefónicas. Los profesionales sanitarios realizan buen número de consultas a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y calidad de la respuesta. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 26.

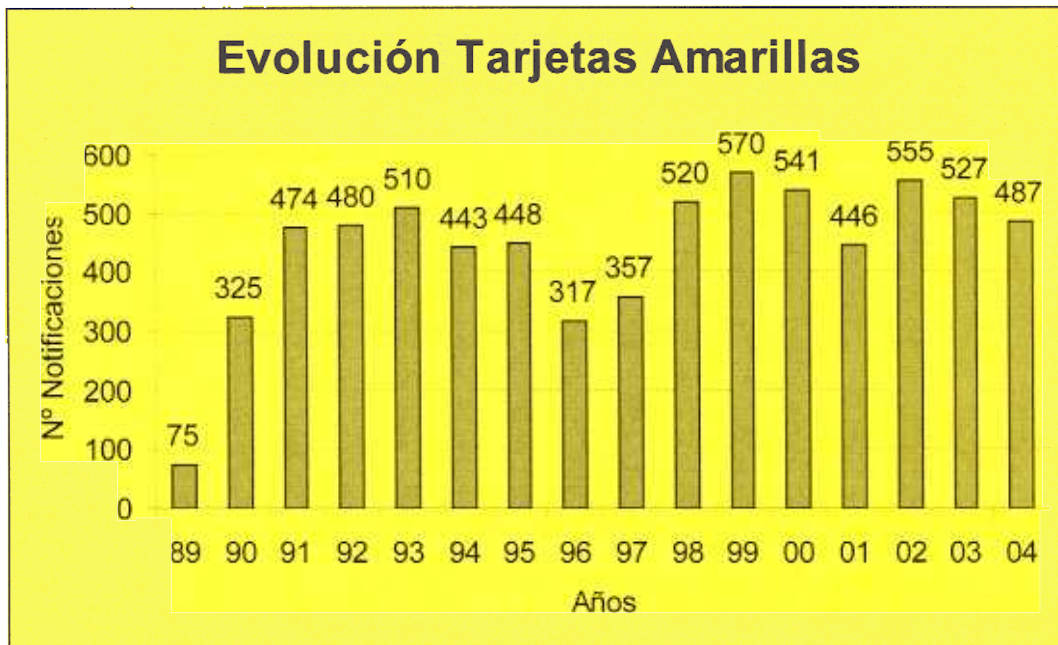


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

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. La situación basal de partida, en el conjunto de las Organizaciones de servicios de la red de Osakidetza, es de 8 notificaciones graves o no descritas por 1000 médicos/año, y se plantea como objetivo del Plan alcanzar o superar la cifra de 30. Conviene señalar al respecto que inicialmente ambos indicadores estaban formulados conjuntamente en una sola cifra, si bien como para el año 2005 se ha previsto su desdoblamiento, se analizan a continuación por separado.

Al final del año 2004, la situación en la Asistencia Primaria es que todas las Comarcas comunican sospechas de efectos adversos. La media del indicador efectos graves es de



22,8 notificaciones, que no está lejos de la cifra prevista para el final del Plan, si bien, algunas Comarcas tienen que mejorar. En cuanto al indicador de notificaciones no descritas la media es de 37,5, que alcanza o supera en todas las Comarcas menos una la cifra señalada en el Plan.

La situación en la Asistencia Especializada es bastante peor. De entrada, del total de hospitales, 14, sólo han notificado 8. En cuanto a las notificaciones graves, el Hospital de Galdakao alcanza, ya en este primer año del Plan, el valor del indicador habiendo comunicado 36,8 notificaciones graves por mil médicos. Está cerca de alcanzar el valor, 25 notificaciones, el Hospital de Basurto, cuya gerencia se ha implicado al respecto. Tampoco es mala la cifra de los Hospitales de Txagorritxu y San Eloy, 19 y 18 respectivamente. Los demás hospitales necesitan actuaciones al respecto.

En cuanto a las notificaciones de efectos no descritos, ningún hospital alcanza, ni de lejos, el valor del indicador. Las causas de esta situación pueden ser diversas, por una parte, la cifra señalada como objetivo quizás sea poco realista, por otra, los pacientes ingresados en los hospitales no suelen consumir medicamentos nuevos, en los que resulta más fácil detectar reacciones no descritas, dada la eficacia de la política conservadora de las Comisiones de Farmacia en su introducción.

Respecto a la situación en la Asistencia Psiquiátrica, esta es asimilable a la de los hospitales, sólo notifican dos de las 6 organizaciones de servicios.

5º Página web de la Unidad. Se ha trabajado con los técnicos informáticos del Departamento de Sanidad en las modificaciones necesarias en la web de farmacovigilancia, cara a la puesta en marcha del nuevo Portal de Servicios del Departamento (Osanet). Teniendo en cuenta los cambios realizados seguramente se precisa informar a los profesionales sanitarios acerca de la accesibilidad de la página. Por otra parte, se hace también necesario un esfuerzo de los técnicos de farmacovigilancia de la Unidad en la actualización de contenidos de la página.



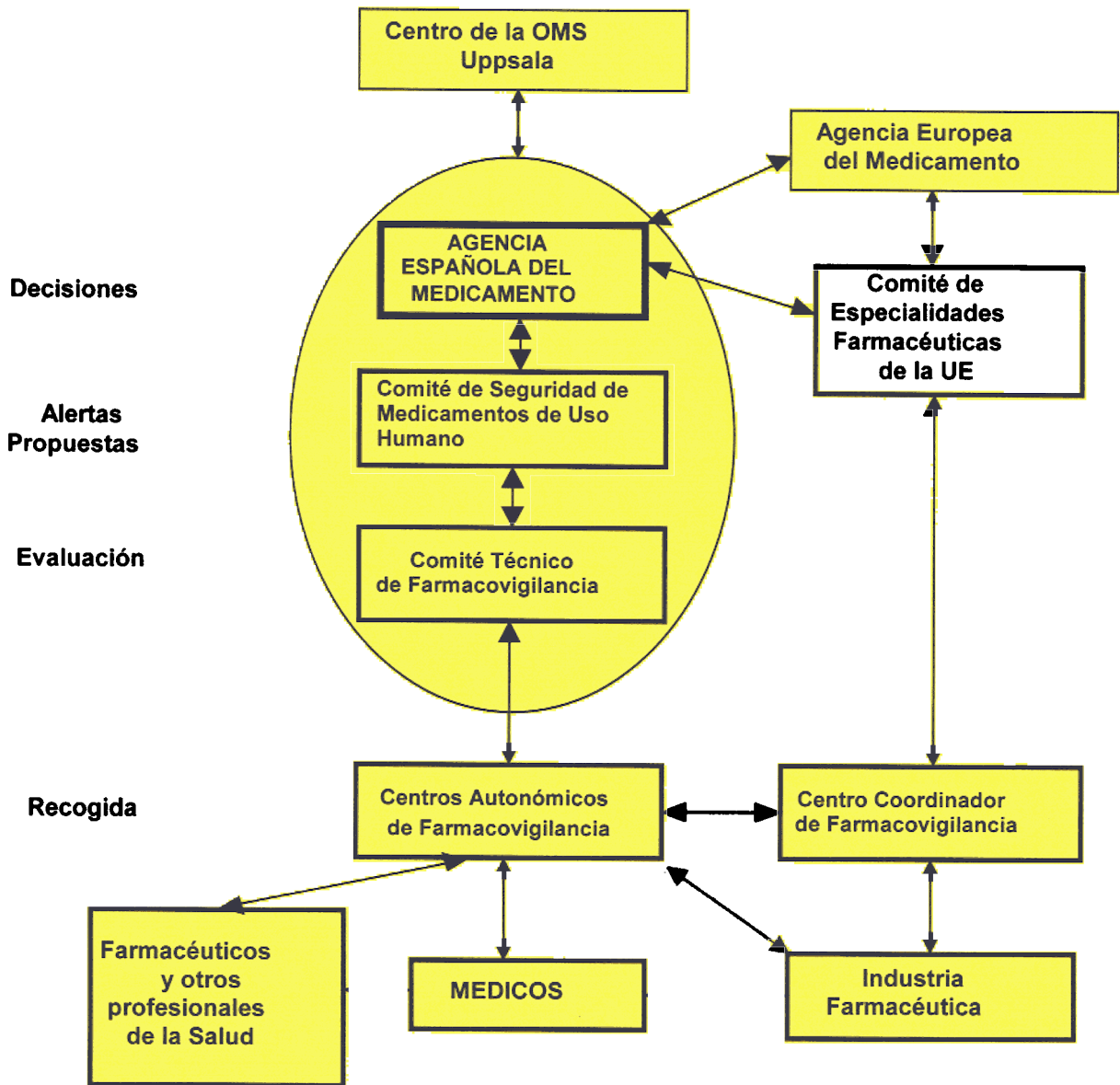
6º Estudio multicéntrico de casos y controles. “Influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales asociadas a fármacos”. (FIS) 2003-2005. En enero de 2004 se comenzó la recogida de casos y controles en el Hospital de Galdakao que se ha continuado durante todo el año. En septiembre se incorporó al estudio el Hospital de Basurto, gracias a la financiación suplementaria del estudio por parte del Departamento de Sanidad. En mayo y noviembre se realizaron sendas reuniones de coordinación del estudio en Valladolid y Barcelona. Hasta el 31 de enero de 2005 se habían recogido 86 casos y 159 controles. En todas las muestras de sangre se ha procedido a la extracción de DNA y a su conservación en congelador. Paralelamente, gracias a la colaboración del Servicio de Microbiología del Hospital de Galdakao se ha determinado el *Helicobacter Pylori*.

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.



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)





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 (plantilla) y una farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria (interina), con categoría de FEA y una secretaria (a tiempo parcial) con categoría de auxiliar administrativa. Las retribuciones correspondientes a los mismos han sido:

116.798,45 €

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, edición de boletines y tarjetas etc.) 6.516,39 €

Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc) 2.697,08 €

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.) 30.196,87 €

TOTAL GASTADO 2004 156.208,79 €



PRESENTACION DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

En el 2004 se han realizado algunas visitas programadas (con la intervención de los farmacéuticos de atención primaria) a los Centros de Salud, con el objetivo de impulsar la notificación espontánea.

JUNIO

2	C.S. Beasain
8	C.S. Eibar

BOLETINES DE TARJETA AMARILLA

La Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios durante el año 2004 dos boletines del Programa de Tarjeta Amarilla (Anexo I), en junio y diciembre, con la finalidad de informar de aspectos relevantes en relación con la seguridad de los medicamentos. Con ello se retoma la actividad que a lo largo de los años ha realizado periódicamente la Unidad y que se compromete a continuar. Para la distribución de los boletines se ha pasado a utilizar la vía del Boletín INFAC, al cual acompaña, junto con su directorio de direcciones.

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITÉ TÉCNICO

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia (véase el esquema de la página 5), de acuerdo con el artículo 4.2 del Real Decreto 711/2002 que regula la farmacovigilancia, existe un Comité Técnico de Farmacovigilancia, del que forman parte la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y las Comunidades Autónomas. 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 2004 se convocaron 4 reuniones (12 de febrero, 19 de mayo, 21 de septiembre, 11 noviembre de 2004). Algunos de los temas tratados en estas reuniones han sido:

12 de febrero

- Presentación del estudio EudraGENE: bases genéticas de las reacciones adversas de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*
- Temas presentados por los Centros del SEFV

19 de mayo

- Presentación de las V Jornadas de Farmacovigilancia
- Temas presentados por los Centros del SEFV
- Revisión de MedDRA.

21 de septiembre

- Situación de las Jornadas de Farmacovigilancia.
- Temas presentados por los Centros del SEFV
- Aprobación de la propuesta de elaboración de un informe sobre la situación del Sistema Español de Farmacovigilancia a cargo de la Presidencia del Comité Técnico, a presentar ante el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano en su reunión del 11 de noviembre.

11 de noviembre

- Presentaciones de los Grupos de Trabajo.
- Aprobación de la candidatura de la Comunidad de Madrid para las VI Jornadas de Farmacovigilancia.



CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

La semana del 23 al 27 de febrero de 2004, se celebró el XVI Curso de Farmacovigilancia, curso acreditado por el Consejo Vasco de Formación Continuada de las profesiones sanitarias (6,4 créditos). Asistieron 36 alumnos. La procedencia de los mismos fue diversa: 20 farmacéuticos de diferentes Centros Hospitalarios del Estado, 6 médicos de asistencia primaria de las comarcas, 5 alumnos del programa de doctorado en Farmacología y 5 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 (cinco) 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 2004 se han recibido un total de 492 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 487 tarjetas amarillas.

La industria farmacéutica ha remitido un total de 54 notificaciones que se han validado.

Mediante la monitorización de los informes de alta debidos a reacciones adversas (Explo GRD) se han recogido 26 casos de iatrogenia medicamentosa.

En total, durante el año 2004 se han computado 567 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. La descripción detallada de las mismas es la siguiente:

Distribución por territorios:

BIZKAIA	Tarjeta amarilla	332	58,5%
	Monitorización Hospital de Galdakao	26	4,6%
	Industria	33	5,8%
ARABA	Tarjeta amarilla	61	10,7%
	Industria	5	0,9%
GIPUZKOA	Tarjeta amarilla	93	16,4%
	Industria	16	2,8%
Desconocido	Tarjeta Amarilla	1	0,2%
Total		567	99,9%

Notificadores

A lo largo del año 2004 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.

	2000		2001		2002		2003		2004	
	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos
Médicos	226	89	200	72	193	59	288	69	178	79
Farmacéuticos	43	18	58	23	53	23	51	29	67	25
ATS/DUE	10	6	16	11	23	14	13	8	24	13
Total	279	111	274	106	269	96	352	106	269	117



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>2000</u>	<u>2001</u>	<u>2002</u>	<u>2003</u>	<u>2004</u>
1-2	179	205	212	211	220
3-5	41	35	40	39	31
>5	16	13	22	19	13

Distribución por procedencia de las tarjetas amarillas

Centros de Salud	261	53,6%
OSABIDE	25	
Otros	17	3,5%
Hospital de Galdakao*	64	13,1%
Otros Hospitales	65	13,3%
Oficinas de Farmacia	80	16,4
Total	487	99,9%

*Exclusivamente se computan las tarjetas amarillas, excluyéndose la monitorización de informes al alta.

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, 90 (18,4%) 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 82 informes (17% 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 487 tarjetas amarillas evaluadas, en 62 ocasiones (12,7%) la reacción no había sido descrita previamente en la literatura, y en 79 (16,2%) 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.



OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako 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)

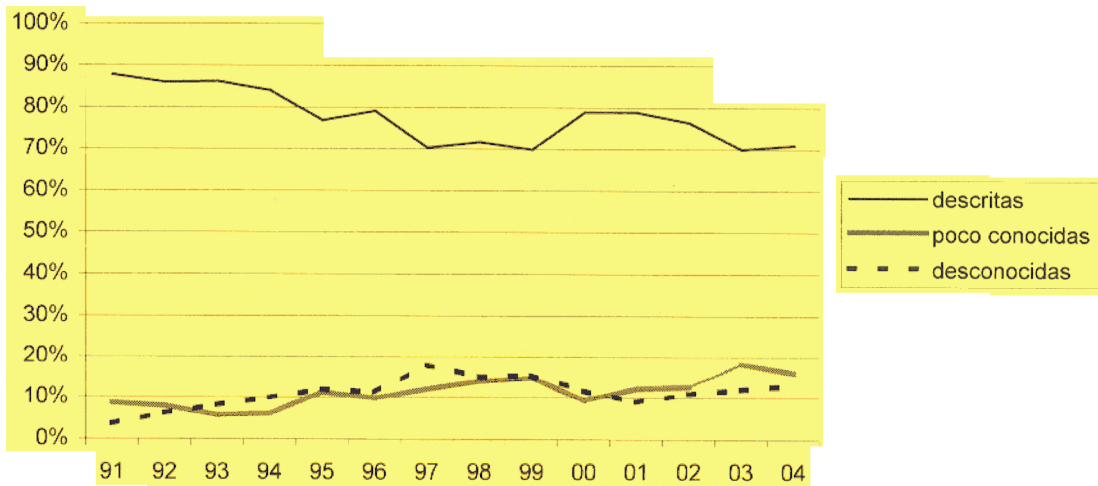


Figura 3. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas.



DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**567 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	62	10,9%
15-29	34	5,9%
30-44	94	16,5%
45-59	111	19,5%
60-74	119	20,9%
> 75	108	17,8%
Desconocida	39	7,6%

Distribución por sexo

De las 567 notificaciones, 320 fueron mujeres, 235 hombres y 12 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.

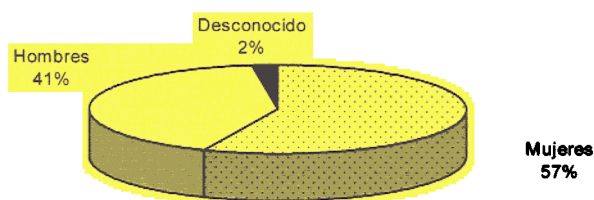


Figura 4. Distribución de las notificaciones del año 2004 por sexo.



Demanda asistencial

De las 567 notificaciones, 99 pacientes no necesitaron asistencia, 326 pacientes precisaron asistencia en consulta médica, en 83 casos se originó ingreso hospitalario, otros 23 casos debieron ser atendidos en urgencias de los hospitales y en 36 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	403	71,1%
Higiénico-dietético	4	0,7%
Farmacológico	141	24,9%
Tratamiento quirúrgico	7	1,2%
Transfusión de sangre	9	1,6%
Terapia invasiva no quirúrgica	2	0,3%
Terapia física (dialisis, rehabilitación)		

Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 567 pacientes fue la siguiente:

Desconocido	82	14,5%
Recuperados	428	75,5%
Secuelas	1	0,2%
No recuperados	46	8,1%
Muerte (el fármaco pudo contribuir)	7	1,2%
Muerte (relacionada con la reacción adversa)	1	0,2%



Gravedad

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

Leve	317	55,9%
Moderada	215	37,9%
Grave	27	4,8%
Mortal	8	1,4%

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

Leves	394	69,5%
Graves (incluye las 8 mortales)	173	30,5%

*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
 GALDAKAKO 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:

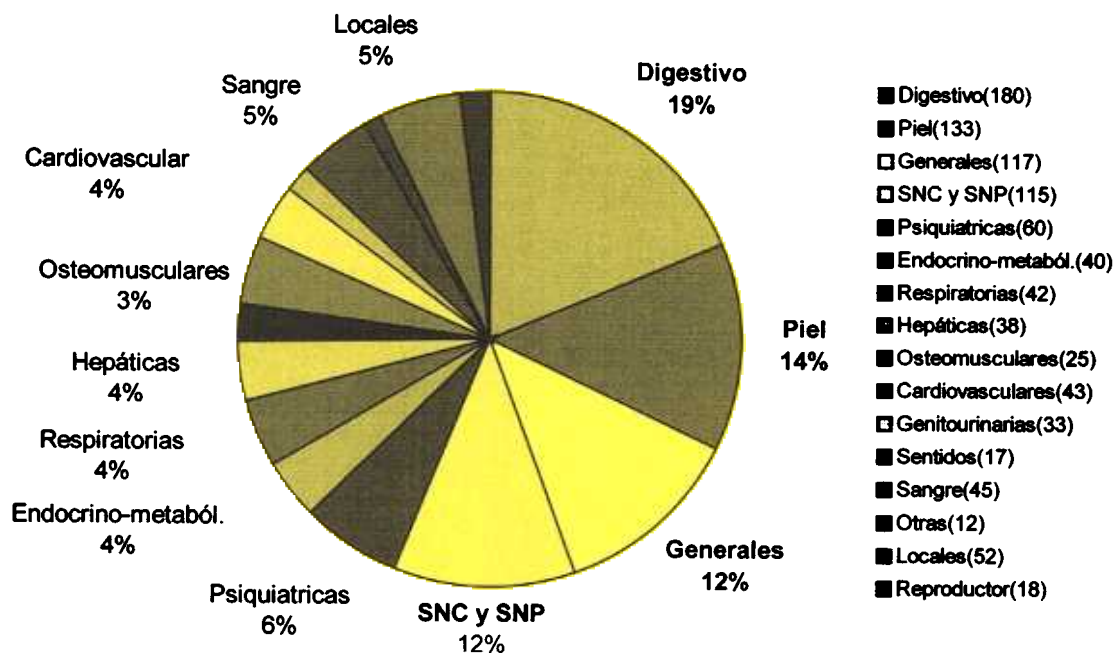


Figura 5. Distribución de las reacciones adversas del año 2004 por sistemas orgánicos, destacándose los que acumulan el mayor número: digestivo, piel, generales, SNC y SNP.

Las 567 notificaciones describían 970 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	34
	Erupción eritematosa	26
	Urticaria	24
	Erupción cutánea	15
Digestivo	Diarrea	45
	Vómitos	27
	Naúseas	24
	Dolor abdominal	15
	Estreñimiento	10
	Gastritis	6
Sistema nervioso	Mareo	28
	Cefalea	17
	Extrapiramidal, trastorno	12
Sangre	Linfadenopatía	19
General	Edema facial	19
	Fiebre	17
	Fatiga	8
Músculo Esquelético	Mialgias	11
	Aumento CPK	6
Riñón	Insuficiencia renal aguda	
	Nefritis intersticial	
Cardiovascular	Síncope	7
	Hipotensión	10
Respiratorio	Tos	9
	Disnea	8



Hígado	Enzimas hepáticas aumentadas	9
Reacciones locales	Zona de inyección, inflamación	13
	Zona de inyección, dolor	12
	Zona de inyección, absceso	7
	Zona de inyección, masa	7
Psiquiátricas	Nerviosismo	9
	Alucinaciones	6

Medicamentos notificados

Se han notificado un total de 1.231 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 643 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
29	vacuna BCG
16	amoxicilina-clavulánico
15	iopromida
11	vacuna difteria-tétanos
10	trimetazidina
9	metamizol
9	levofloxacino
8	vacuna difteria-tétanos-pertussis
7	risperidona
7	topiramato
6	etinilestradiol/norelgestromina
6	bupropion
5	moxifloxacino
5	diacereina
4	metformina
4	mirtazapina



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

Digestivo (A)	45	7,0%
Sangre (B)	44	6,8%
Hipolipemiantes	23	
Otros	21	
Cardiovasculares (C)	79	12,3%
Dermatológicos (D)	10	1,6%
Genitourinario (G)	20	3,1%
Hormonas (H)	6	
Antimicrobianos (J)	155	
Antibióticos	87	
Vacunas	68	
Antineoplásicos (L)	28	4,3%
Antirreumáticos y antiinflamatorios (M)	65	10,1%
Nervioso (N)	118	18,3%
Analgésicos no opiáceos	16	
Analgésicos opiáceos	15	
Otros	87	
Antiprotozoarios	4	
Respiratorio (R)	18	
Organos de los sentidos (S)	5	0,7%
Varios (V)	46	7,2%
Fitoterapia	3	
Otros	43	
Total	643	99,8%



Notificaciones con medicamentos recientemente comercializados

Durante los tres últimos años (2002, 2003 y 2004) se han comercializado un total de 89 principios activos nuevos. Durante el año 2004 se han recibido 28 (4,9%) notificaciones de sospechas de reacciones adversas que involucran a estos principios activos nuevos. En la tabla siguiente se expresa el año de la comercialización del principio activo y entre paréntesis el número de notificaciones del mismo recibidas.

2002	2003	2004
Telitromicina (1)	Norelgestromina/ Etinilestradiol (6)	Bortezomib (1)
Tenofovir (1)	Diacereina (4)	Dutasterida (1)
Desloratadina (1)	Manidipino (1)	Ezetimiba (2)
Pioglitazona (3)		Laronidasa (1)
Tacrolimus tópico (1)		
Peginterferon alfa-2A (2)		
Valganciclovir (1)		
Voriconazol (1)		
Imatinib (1)		



Indicación terapéutica

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) se han clasificado las indicaciones de los medicamentos sospechosos. Entre las 643 indicaciones, las más frecuentes fueron:

Hipertensión	45
Depresión	21
Hipercolesterolemia	17
Diabetes	16
Osteoartrosis	13
Lumbalgia	12
Hepatitis viral	8
Neumonía	8
Osteoporosis	8
Demencia	6
Fibrilación auricular	6
Resfriado común	6

2.-Producción científica

Libros

Durante el año 2004, se ha editado el libro de Farmacovigilancia que, basado en el contenido del curso de Farmacovigilancia desarrollando por la Unidad desde 1989, se ha elaborado de forma pluridisciplinar. El libro ha sido publicado por el servicio editorial de la Universidad del País Vasco:

Rodriguez-Sasiain JM, Aguirre C, editores. Farmacovigilancia. Leioa: Universidad del País Vasco; 2004



Capítulos en libro

Aguirre C, García M. Ensayo clínico e investigación de nuevos fármacos. Metodología general. En: Salazar M, Peralta C, Pastor J. Eds. Tratado de Psicofarmacología: Bases y aplicación clínica. Editorial Medica panamericana; 2004. En prensa.

García M, Aguirre C. Farmacovigilancia en Psicofarmacología. En: Salazar M, Peralta C, Pastor J. Eds. Tratado de Psicofarmacología: Bases y aplicación clínica. Editorial Medica panamericana; 2004. En prensa.

Artículo en revista

Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper Gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs newer versus older agents. Drug Safety 2004; 27(6):411-420

Asistencia y comunicaciones a Congresos:

García M, Illaro A, Ruiz B, Saracho R, Aguirre C. Nefritis intersticial asociada a omeprazol. Descripción de un caso. Farm Hosp 2004; 28 (Nº ext. 1): 113.

Díaz RL, Díaz JL, Manrique P, Gamboa P, Rodríguez-Sasiain JM, Aguirre C. Mayor potencial alergénico de ketoprofeno respecto al resto de AINE tópicos. XIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Santander 2004. Libro de Resúmenes: 29.

García M, Ruiz B, Aguirre C. Parkinsonismo asociado a trimetazidina. V Jornadas de Farmacovigilancia. Barcelona 2004. Libro de resúmenes: 36.



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

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Consultas	120	133	132	118	110	128	116	120

En cuanto al origen del profesional que realizó la consulta:

Médicos	72	60,0%
Farmacéuticos	34	28,3%
ATS	6	5,0%
Otros	8	6,6%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	66	55,0%
Farmacoterapéuticas	22	18,3%
Varios	32	26,6%

La procedencia de ellas fue la siguiente:

Bizkaia	77	64,2%
Gipuzkoa	22	18,3%
Araba	13	10,8%
Otros	8	6,6%

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

Boletín de Tarjeta Amarilla n 9

BOLETIN

Número diecinueve. Junio 2004. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 EDITORIAL

- NOVEDADES EN FARMACOVIGILANCIA.
- RESULTADOS 2003.

2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- PURPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE LA VACUNA DE LA GRIPE.
- TRIMETAZIDINA Y PARKINSONISMO.

3 REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

NOVEDADES EN FARMACOVIGILANCIA

Con la distribución de este boletín de Farmacovigilancia nº 19 se retoma nuevamente la edición del mismo. Durante este período se han producido algunos cambios en la Farmacovigilancia que merecen señalarse, entre ellos la publicación del Decreto 239/2002, que regula el sistema de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco (BOPV nº 204, 25 de octubre 2002). Con este decreto la Comunidad Autónoma, que fue la primera del Estado en la concreción legislativa de la actividad de farmacovigilancia, estableció la organización, funciones y relaciones entre los diversos actores de la farmaco-

vigilancia en la Comunidad. En síntesis, a partir de la obligatoriedad de comunicar la aparición de reacciones adversas a la Unidad de Farmacovigilancia (que sustituyó al hasta entonces 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.

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Adalimumab (Humira®)
Anakinra (Kineret®)
Bosentan (Tracleers®)
Diacereina (Galaxdar®)
Fondaparinux (Arixtra®)
Insulina Glargina (Lantus®)
Levetiracetam (Keppra®)
Memantina (Ebixa®)

Parecoxib (Dynastat®)
Pimecrolimus (Elidel®)
Pioglitazona (Actos®)
Tadalafilo (Cialis®)
Valganciclovir (Valcyte®)
Vardenafilo (Levitra®)
Voriconazol (Vfend®)
Ziprasidona (Zeldox®)

Otra novedad destacada durante este período fue la publicación del Real Decreto 711/2002, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, y por otra parte, se legisla también sobre estudios post-autorización. El RD a la vez que unifica en una norma los diversos agentes de la farmacovigilancia (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, órganos competentes de las CCAA, Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, Comité Técnico del SEFV) recoge en buena parte sus aspectos de funcionamiento, en forma de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, lo que trae consigo un notorio respaldo de la actividad hasta ahora llevada a cabo. Una novedad introducida por el RD fue la asunción por parte de las Comunidades Autónomas de la función de recepción de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos recogidas por la Industria Farmacéutica. Quiere ello decir que en la actualidad cualquier comunicación de sospecha de reacción adversa a un medicamento, producida en el ámbito geográfico de la Comunidad Autónoma, desemboca primariamente en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV, independientemente de que se haya rellenado una tarjeta amarilla, se haya comunicado por vía telefónica, e-mail, fax, o se haya comentado con un delegado de visita médica de un laboratorio. En todos los casos la Unidad de Farmacovigilancia será la encargada de su codificación, evaluación y carga en la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Además, debe subrayarse que el Real Decreto, artículo 7, corrobora la obligación de los profesionales sanitarios de «notificar toda sospecha de reacción adversa

de la que tengan conocimiento durante su práctica habitual y enviarla a la Unidad de Farmacovigilancia de su Comunidad Autónoma». Esta obligación, introducida desde la aprobación de la Ley del medicamento en 1990, se clarifica mediante el RD, ya que éste adopta la definición de reacción adversa de la OMS: «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».

El Boletín de Farmacovigilancia no cambia en su estructura (editorial, notas sobre medicamentos, reacciones adversas que se deben notificar) y como novedad, siguiendo el modelo de otros boletines similares, incluirá una lista de fármacos de los que se encarece la notificación de sospechas de reacciones adversas.

Finalmente, en esta nueva etapa deseamos conseguir una regularidad en la edición del boletín, a la vez que animamos a los profesionales sanitarios no sólo a comunicar sospechas de reacciones adversas a medicamentos, sino también a que nos soliciten cuanta información precisen. Con este fin, la nueva tarjeta amarilla que acompaña a este boletín incluye el teléfono y dirección de correo electrónico de la Unidad. Así mismo, está disponible la página web de la Unidad de Farmacovigilancia <http://www.euskadi.net/sanidad/farmacovigilancia>, accesible también desde la web de Osakidetza.

RESULTADOS 2003

Durante el año 2003 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco 527 tarjetas amarillas, cuyo origen se desglosa en la tabla anexa. Además, se deben sumar las 64 notificaciones procedentes de la Industria farmacéutica, que utilizan un formulario diferente al

de las tarjetas amarillas, así como 42 casos recogidos mediante monitorización en el Hospital de Galdakao, ubicación de la Unidad, lo cual hace un total de 633 notificaciones evaluadas e introducidas en la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Tabla 1. Origen de las tarjetas amarillas recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia en 2002 y 2003.

Profesión	Nº de notificaciones n (%)	
	2002	2003
Médicos de AP (34 de ellas Osabide)	309 (55,7)	279 (52,9)
Médicos Especialistas	102 (18,4)	107 (20,3)
Farmacéuticos de oficina de farmacia	72 (13,0)	94 (17,8)
Farmacéuticos hospitalarios	16 (2,8)	21 (4,0)
Enfermería	56 (10,1)	26 (5)
Total	555 (100)	527 (100)

Con el fin de analizar la evolución en el número de tarjetas amarillas, se ha representado en una gráfica los últimos 6 años. Como puede observarse en la gráfica anexa, el número ha sido superior a 500/año, excepto en 2001. En números absolutos (1982-2003)

la Comunidad Autónoma ocupa el cuarto lugar tras Cataluña, Valencia y Andalucía; y en n.º de notificaciones por millón de habitantes el tercero, superada sólo por Navarra y La Rioja.

canis, parvovirus humano B19, virus coxsackie, así como fármacos y factores ambientales¹.

En este niño la presencia de púrpura palpable, dolores articulares, hematuria y niveles de IgA elevados confirman la PSH. El comienzo de la enfermedad dos días después de recibir la vacuna de la gripe puede implicar a esta vacuna como un posible desencadenante. La asociación entre vacunación y el comienzo de vasculitis, incluida la PSH, ha sido descrita anteriormente, hay casos publicados después de la administración de determinadas vacunas: vacuna de la gripe², vacuna del sarampión³, de la meningitis C⁴ y de la hepatitis B⁵. También hay un caso de un paciente con PSH que desarrolló progresión de su enfermedad renal (la

creatinina aumentó de 2.4 a 6.7 mg/dl) después de la administración de la vacuna de la gripe⁶.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay 4 notificaciones de PSH y vacunas: triple vírica (1), vacuna de la meningitis del grupo A y C (2) y vacuna de la meningitis del grupo C (1).

A pesar de que la relación entre la vacunación de la gripe y el desarrollo de PSH puede ser casual, la existencia de casos descritos de asociación temporal entre la vacuna y la vasculitis, sin otros factores históricos o etiológicos posibles, sitúa como sospechosa a la vacuna antigripal.

1. Lambert EM, Liebling A, Glusac E, Antaya RJ. Henoch-Schönlein purpura following a meningococcal vaccine. *Pediatrics* 2003;112:491-4.

2. Patel U, Bradley JR, Hamilton DV. Henoch-Schönlein purpura after influenza vaccination. *Br Med J Clin Res Ed* 1988; 296:1800.

3. Mastroiacovo P. Measles vaccination and Schönlein-Henoch purpura. *Minerva Pediatr* 1976; 28:1591.

4. Courtney PA, Patterson W, Lee RJE. Henoch-Schönlein purpura following meningitis C vaccination. *Rheumatology* 2001; 40:345-346.

5. Chave T, Neal C, Camp R. Henoch-Schönlein purpura following hepatitis B vaccination. *J Dermatolog Treat* 2003;14:179-81.

6. Damjanov J, Amato JA. Progression of renal disease in Henoch-Schönlein purpura after influenza vaccination. *JAMA* 1979; 242:2555-6

PARKINSONISMO POR TRIMETAZIDINA

Recientemente, la Unidad de Farmacovigilancia ha recibido, desde la consulta de neurología de un Hospital de la Comunidad, una serie de 8 casos de pacientes diagnosticados de parkinsonismo, que se

interpretó como secundario a trimetazidina. La descripción de las características de los pacientes se encuentra en la tabla anexa.

Tabla. Descripción de las características de los casos de parkinsonismo asociado a trimetazidina.

Nº	Sexo/Edad	Reacción	Inicio RA	Latencia	Medicamentos	Dosis	Indicación
1	M/72	Parkinsonismo	03/1998	1 año	Trimetazidina, ticlopidina, nisoldipino, ranitidina, levodopa/carbidopa	60 mg/día	S. Meniere
2	F/76	Parkinsonismo de predominio rígido-acinético	08/2001	10 meses	Trimetazidina, clorazepato, betahistina, amlodipino, ranitidina, lisinopril/HCTZ	60 mg/día	Hipoacusia
3	F/74	Leves signos parkinsonianos	01/1999	1 año	Trimetazidina, clorazepato, verapamilo, hidroclorotiazida	60 mg/día	-
4	M/77	Parkinsonismo*	06/1998	6 meses	Trimetazidina, mianserina, amlodipino, acenocumarol, alprazolam	60 mg/día	Antecedentes de ictus
5	F/90	Parkinsonismo	02/2001	6 meses	Trimetazidina, tiroxina, amilorida/HCTZ, Nico Hepatocyn, propranolol, lorazepam	60 mg/día	-
6	F/94	Parkinsonismo	07/2003	10 años	Trimetazidina, digoxina, ticlopidina, vitaminas complejo B, latanoprost, bromazepam	60 mg/día	Isquemia cerebral transitoria
7	F/76	Parkinsonismo	11/1996	10 meses	Trimetazidina, lorazepam	60 mg/día	Vértigo posicional benigno
8	F/79	Parkinsonismo	01/2003	1 año	Trimetazidina	60 mg/día	-

* Antecedentes de parkinsonismo por sulpirida.

La trimetazidina o trimetazina es un derivado piperazínico (1-[2,3,4-trimetoóxibenzil]-piperazina) con indicaciones aprobadas en cardiología (angina de esfuerzo), en ORL (alteraciones cocleo-vestibulares de origen isquémico -acúfenos, vértigos-, hipoacusias de percepción) y en oftalmología (patología coriorretiniana de origen isquémico)¹. Comercializado en España desde 1986, está disponible también en diversos países europeos y asiáticos.

Los efectos adversos conocidos para la trimetazidina son escasos, principalmente se han descrito altera-

ciones gastrointestinales (náuseas, dolor epigástrico, estreñimiento y anorexia). Otros efectos adversos incluyen cefaleas y calambres musculares². En un estudio en 149 pacientes con angina de pecho en el que se comparó la trimetazidina (40 mg/8h) con propranolol durante 3 meses, se registraron 29,6% de efectos adversos en el grupo de la trimetazidina comparado con 38,5% en el grupo del propranolol. Los más frecuentes en el grupo de la trimetazidina fueron: fatiga (7%), mareo (7%), calambres musculares (7%) y malestar inducido por el esfuerzo (5,6%)³.

Discusión

Se trata de la primera vez que se describe el parkinsonismo como efecto adverso a la trimetazidina. La desaparición de los síntomas tras su supresión y la secuencia temporal entre la toma del medicamento y la aparición del efecto adverso aumenta la fuerza de asociación entre el fármaco y el efecto adverso. Todos los pacientes son de edad avanzada, más propensos a sufrir efectos secundarios neurológicos, y tienen en común que presentaron un parkinsonismo durante la toma de trimetazidina que desapareció tras su supresión. En dos pacientes existe la toma concomitante de clorzepato y verapamilo, fármacos que se han descrito también capaces de inducir este efecto secundario. Además, un paciente había presentado parkinsonismo por sulpirida 3 años antes. Los otros pacientes no tenían antecedentes que los hiciera más propensos, ni ninguno de ellos ha tenido en el seguimiento posterior un parkinsonismo de cualquier otro origen.

En cuanto al mecanismo de producción, los antipsicóticos tales como haloperidol, así como la flunarizina y cinnarizina pueden producir parkinsonismo en algunos pacientes. La inducción de Parkinsonismo por estos fármacos es causada primariamente por un bloqueo de los receptores D1 y D2. En el caso de flunarizina y cinnarizina (antagonistas del calcio) está ampliamente documentado que pueden producir parkinsonismo, sus estructuras químicas, las cuales están relacionadas con los neurolepticos pueden explicar este efecto adverso. Los factores de riesgo

que incrementan el riesgo de trastornos extrapiramidales en pacientes en tratamiento con estos fármacos incluyen la edad, la presencia de temblor e historia familiar de temblor y/o enfermedad de Parkinson. El comienzo y tipo de presentación es impredecible y una vez retirada la medicación los síntomas desaparecen a los pocos días o meses. La trimetazidina posee un anillo piperazínico como estos compuestos antidopaminérgicos (flunarizina, cinnarizina, títelperazina), lo cual puede explicar este trastorno extrapiramidal, si bien, la actividad antidopaminérgica de la trimetazidina no era conocida, y no se han descrito hasta el momento efectos secundarios tales como acatisia o hiperprolactinemia que lo sugieran. Parece ser que el fármaco tiene menos potencia antidopaminérgica que la cinnarizina, y muchos de estos enfermos tienen un parkinsonismo leve que desaparece pronto tras la supresión, lo que puede hacer que pase desapercibido para los médicos. Las características del parkinsonismo inducido por trimetazidina son bastantes similares a las de otros parkinsonismos por fármacos, pero con mayor tendencia a aumentar la inestabilidad postural. Por el contrario induce menos depresión y menor número de movimientos disquinéticos buco-linguales (no observada en ninguno de estos casos), mientras que ocurría en un 7% de los parkinsonismos por cinnarizina⁴.

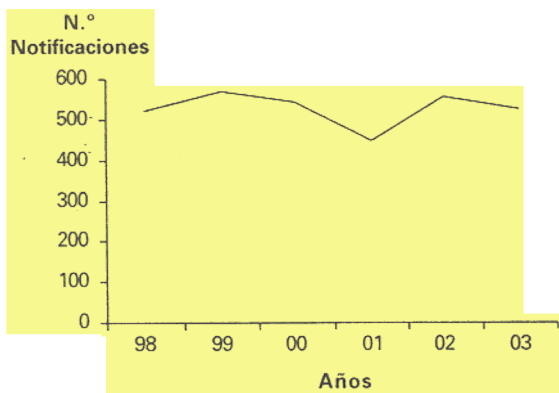
Si tiene conocimiento de algún caso de Parkinsonismo en un paciente tratado con trimetazidina, es importante que lo notifique.

1. Ficha técnica de Trimetazidina Davur®. Accesible en: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>

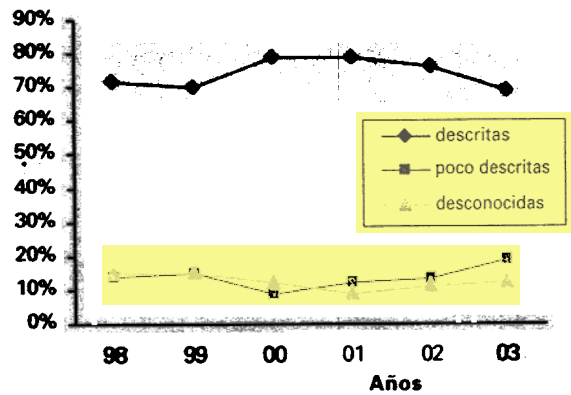
2. Marzilli M & Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double blind, controlled trials. *Coronary Artery Disease* 2003; 14:171-9.

3. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. McClellan KJ, Plosker GL. *Drugs* 1999; 58:143-57.

4. Marti-Masso JF, Poza JJ. Cinnarizine-induced parkinsonism: ten years later. *Mov Disord* 1998; 13:614-6



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 posteriormente corroborada. Como puede verse en la gráfica anexa,



aproximadamente el 30% de las tarjetas amarillas recibidas se refieren a sospecha de reacciones desconocidas o poco descritas. Un indicador también relevante a la hora de valorar el rendimiento del Programa de notificación es la gravedad de los efectos notificados. En este sentido, durante el año 2003 se han recibido 473 (74,7%) notificaciones de reacciones leves y 160 (25,3%) de reacciones graves (incluidas 8 mortales).

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

PURPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA DE LA GRIPE

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) también denominada púrpura anafilactoide, es una forma de vasculitis sistémica leucocitoclástica caracterizada por el depósito de complejos inmunes conteniendo la inmunoglobulina A (Ig A) en tejidos¹. Se caracteriza por la presencia de púrpura palpable (distribuida principalmente en las nalgas y los miembros inferiores), artralgias, signos y síntomas gastrointestinales

y glomerulonefritis. Es una vasculitis de los vasos de pequeño calibre. Los datos de laboratorio generalmente muestran una leucocitosis ligera, una cifra normal de plaquetas y, en ocasiones, eosinofilia. Los factores del complemento en el suero son normales y aproximadamente en la mitad de los pacientes los niveles de IgA están elevados.

Descripción del caso

Se trata de un niño de 8 años de edad, asmático en tratamiento con Inaladuo (salmeterol + fluticasona). Acude al servicio de Urgencias de Pediatría (09-10-2003) refiriendo desde el día anterior dolores articulares con aparición en las últimas horas de manchas en las extremidades inferiores. En la exploración general destaca exantema petequeial-purpúrico palpable en nalgas y piernas, alguna lesión aislada en tronco, tumefacción articular a nivel de tobillos y rodillas, con limitación funcional. En la anamnesis farmacológica refiere que el día 07-10-2003 ha sido vacunado con la vacuna de la gripe (Mutagrip®). Exploraciones complementarias: Labstix de orina normal, proteína C reactiva 3.0 mg/dl (0-5), plaquetas 255.000/mm³, leucocitos 15.800/mm³. El 28-11-2003

vuelve a presentar Combur-Test +(Hematías 4+; resto normal), y es remitido por el pediatra de nuevo a Urgencias de Hospital, donde se aprecia que las lesiones cutáneas han mejorado mucho, aunque no han desaparecido totalmente y se envía a consultas de nefrología. El 5-12-03 los electrolitos, urea y creatinina en suero son normales; la Ig G, 1655 mg/dl (600-1200), e Ig A, 282 mg/dl (55-207), estaban aumentadas y la Ig E total, 75 KU/l, normal; los anticuerpos antiestreptolisinas de 1200 UI/ml (0-200 UI/ml) y los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo negativos. El 18-12-03 Labstix ++++. En abril es visto nuevamente en la consulta de nefrología encontrándose totalmente recuperado.

Discusión

La PSH es el tipo más frecuente de vasculitis diagnosticada en niños y es vista con menor frecuencia en adultos. El supuesto mecanismo patogénico de esta púrpura es el depósito de complejos inmunes. Se sospecha que existen numerosos antígenos desencadenantes, tales como las infecciones de las vías respiratorias superiores, diversos fármacos, alimentos, picaduras de insectos e inmunizaciones. Los anticuer-

pos que más a menudo forman parte de los complejos inmunitarios pertenecen a la clase IgA, cuya presencia se ha demostrado también en las biopsias renales de estos pacientes. Es más frecuente en otoño y en invierno. Ha sido atribuida de modo poco convincente a faringitis causada por *Streptococcus pyogenes*, Hepatitis B, varicela, VIH, adenovirus, micoplasma, virus herpes simplex, *Helicobacter pylori*, *Toxocara*

REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

- Todas las reacciones a medicamentos introducidos recientemente en el mercado (hace menos de 5 años), especialmente los de la lista de la portada.
- Para todos los medicamentos:
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, y hospitalización o prolongación de ésta.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en la ficha técnica del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

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

E-mail: gafarmcv@hgda.osakidetza.net
gfarmaco@hgda.osakidetza.net

Está disponible la página web de la Unidad de Farmacovigilancia:
<http://www.euskadi.net/sanidad/farmacovigilancia>.

También accesible desde <http://www.osakidetza.net/cas/sitios htm> pinchando sobre [Unidad de Farmacovigilancia](#).



Osakidetza
Servicio vasco de salud

GALDAKAOKO OSPITALEA
HOSPITAL DE GALDAKAO

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

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
OSASUN SAILBURUORDETTA
FARMAZIAKO ZUZENDARITZA



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
VICECONSEJERIA DE SANIDAD
DIRECCION DE FARMACIA

Boletín de Tarjeta Amarilla nº 20

BOLETIN

Número veinte. Diciembre 2004. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1 EDITORIAL

- RETIRADA DE ROFECOXIB.
- PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS.

2 NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ANTIPSICOTICOS ATIPICOS Y DIABETES
- OMEPRAZOL Y NEFRITIS INTERSTICIAL

3 REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

RETIRADA DE ROFECOXIB

La fulminante retirada del mercado del Vioxx® por motivos de seguridad, al confirmarse, mediante el ensayo clínico APROVe (evaluaba la eficacia de rofecoxib en la prevención de recurrencias de pólipos colorrectales en pacientes con historia de adenoma colorrectal), que tras tratamiento prolongado (más de 18 meses) aumenta el riesgo de infarto de miocardio e ictus, ha generado múltiples reacciones y comentarios. Entre las conclusiones que pueden extraerse, nuevamente se destaca la necesidad de actuar de forma

cautelosa ante la entrada en el mercado de nuevos medicamentos, incluso aunque éstos se acompañen de algún ensayo clínico importante y ofrezcan una aparente gran novedad terapéutica. Como sabemos, los medicamentos se autorizan con limitados datos de eficacia/seguridad que solamente el tiempo puede confirmar. Prescribir de forma generalizada un medicamento nuevo es una práctica de riesgo, lo prudente es hacerlo a pacientes individuales y en las indicaciones estrictas en que se ha aprobado su comercialización.

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Adalimumab (Humira®)
Celecoxib (Celebrex®)
Diacereina (Galaxdar®)
Etoricoxib (Arcoxia®)
Ezetimiba (Ezetrol®)
Fondaparinux (Arixtra®)
Insulina Glargina (Lantus®)
Levetiracetam (Keppra®)
Memantina (Ebixa®)

Norelgestromina (Evra®)
Parecoxib (Dynastat®)
Pimecrolimus (Elidel®)
Pioglitazona (Actos®)
Tadalafilo (Cialis®)
Valganciclovir (Valcyte®)
Vardenafilo (Levitra®)
Voriconazol (Vfend®)
Ziprasidona (Zeldox®)

PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS

La utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas (*off label*) es una práctica probablemente frecuente cuyos riesgos no siempre percibe el médico. Se puede definir como la prescripción de un medicamento para una enfermedad, síntoma y/o subgrupo de edad que no figura expresamente incluido en la ficha técnica del producto en su apartado indicaciones. La ficha técnica es el documento oficial del medicamento destinado al profesional sanitario (el prospecto lo es para el paciente), en ambos casos sometido su texto a aprobación previa por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) que, de acuerdo con la Ley del Medicamento, artículo 19, contiene el resumen de las características del producto, "especialmente la que se refiere a indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y precauciones...". Como tal documento, puede tener valor de referencia ante los tribunales de justicia¹.

Desde el punto de vista de la responsabilidad profesional del médico, **la utilización de medicamentos en condiciones diferentes de las especificadas en su ficha técnica, constituye una actuación irregular²**. En la literalidad de las leyes vigentes (RD 223/2004), en los casos en que un médico considera adecuado utilizar un medicamento para indicaciones no autorizadas debería solicitar un uso compasivo. Si bien esta denominación puede resultar chocante, es fiel reflejo de la situación, en beneficio del paciente se autoriza individualmente el uso de un medicamento para el que no hay suficiente información de eficacia y/o seguridad. El uso compasivo se regula en España actualmente a través del RD 223/2004 (BOE nº 33 de 7 de febrero de 2004), definiéndose en el artículo 28 como "la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas". Es decir, todo uso de un medicamento fuera de las indicaciones aprobadas en su ficha técnica en un paciente individual constituye un "uso compasivo".

Entre las muchas cuestiones que pueden suscitarse al respecto se pueden mencionar algunas. Primero ¿Cómo saber si el uso para el que se desea prescribir un medicamento está aprobado (incluido en las indi-

caciones) y cómo acceder a la ficha técnica del producto?. Existen dos vías, el laboratorio fabricante, que está obligado por la ley a facilitarla y la propia AEMPS. Actualmente lo más práctico es hacerlo vía Internet a la página web de la AEMPS³.

Segundo: ¿Cómo y dónde se pide la autorización para el uso compasivo? A través de los Servicios de Farmacia de los hospitales, que disponen de los formularios a rellenar, a los que debe añadirse el consentimiento informado del paciente o su representante legal (los padres en caso de minoría de edad), un informe clínico justificando la elección del tratamiento (acompañando referencia bibliográfica del mismo) y la autorización (firma) del director del hospital (en caso de instituciones cerradas), todo lo cual desde el Servicio de Farmacia se envía a la AEMPS.

En concreto y a modo de ejemplo, se desea tratar a un niño afecto de depresión mayor con un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, después de probar las terapias no-farmacológicas sin éxito. En España (al igual que por ejemplo el Reino Unido) no hay ninguno autorizado para uso en niños, pero tampoco están contraindicados expresamente, ni siquiera por la Nota informativa de la AEMPS de 29/06/04. Entonces, ¿qué puede hacer el médico?. Debiera solicitar uso compasivo para utilizar fluoxetina. ¿Por qué fluoxetina y no otro antidepresivo?. Porque es el que aporta más datos de seguridad en niños respecto al riesgo de suicidio, además de que en algunos países (EEUU) tiene dicha indicación aprobada, por tanto hay ensayos clínicos que avalan su eficacia. Esta respuesta coincide con la que da la Agencia Británica de Medicamentos⁴.

Finalmente, ¿puede el médico utilizar el medicamento sin solicitar el uso compasivo?. Evidentemente sí, pero debe tener claro que lo hace bajo su exclusiva responsabilidad individual, lo que quiere decir en los tiempos judiciales que corren, que ante una presunta demanda de responsabilidad civil o penal por parte de un paciente de un supuesto daño que achaque al medicamento, puede que ni la AEMPS, ni el laboratorio fabricante, ni la institución sanitaria en la que trabaje el profesional, entre otros, respalden al profesional.

1. Anónimo. Ficha técnica: ¿Qué es y qué implicaciones tiene?. *Infac* 2002; 10: 19-21.

2. Utilizació de medicaments en indicacions no autoritzades. *Butlletí d'informació terapèutica* 2004, 16:15-18. Accesible en [www.gencat.net/sanitat \(Salut-Farmacia-Medicaments\)](http://www.gencat.net/sanitat/Salut-Farmacia-Medicaments)

3. Ficha técnica accesible en http://sinaem.agemed.es:83/presentación_principal.asp

4. <http://www.mhra.gov.uk/news/2003.htm#ssri>

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS Y DIABETES

La sospecha de la asociación entre antipsicóticos atípicos y diabetes se inició con la publicación de casos aislados de hiperglucemia y de inicio o descompensación de diabetes, algunos de ellos graves como cetoacidosis diabética. Posteriormente, la vigilancia post-comercialización de estos fármacos y el análisis de bases de datos han sugerido también esta posible asociación entre antipsicóticos atípicos - diabetes y obesidad. Se trata de una relación de interés clínico ya que tanto la obesidad como la diabetes son factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

Por otra parte, algunos estudios sugieren que la prevalencia de diabetes y obesidad en los pacientes con esquizofrenia y alteraciones afectivas es aproximadamente de 1,5-2,0 veces mayor que en la población general¹. Las características de vida de estos pacientes, tales como una dieta desordenada, la inactividad física y una elevada tasa de tabaquismo puede contribuir a la aparición de estas alteraciones metabólicas. Por lo tanto, las enfermedades en las que habitualmente se usan los antipsicóticos atípicos parecen conllevar un mayor riesgo de obesidad y diabetes y si estos fármacos además parecen aumentar el riesgo de estas alteraciones metabólicas es un aspecto que debe tenerse en cuenta.

El mecanismo de producción de la diabetes asociada a antipsicóticos no se conoce, pero se han propuesto varios mecanismos: resistencia a la insulina por el aumento de peso que producen y una disminución de la secreción de la insulina por una inhibición directa sobre las células beta pancreáticas debido al efecto antagonista de estos fármacos sobre el receptor 5-HT_{1A}². El tratamiento con un antipsicótico atípico, particularmente en pacientes con esquizofrenia, puede llevar a un aumento de peso (especialmente, clozapina y olanzapina), el mecanismo no está claro, pero se ha ligado al antagonismo de muchos de estos fármacos sobre los receptores histamínicos y serotoninérgicos³, también puede ser debido a un aumento de la secreción de leptina, hormona que es producida principalmente por los adipocitos, esta hiperleptinemia puede dar lugar a un trastorno en la secreción de la insulina (parece ser que clozapina y olanzapina tienen mayor capacidad para aumentar

los niveles de leptina⁴). Este aumento de peso es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes, aunque se han descritos casos de diabetes tipo II en asociación con un antipsicótico atípico sin aumento de peso⁵; un estudio prospectivo de 82 pacientes tratados con clozapina encontró que el riesgo de desarrollar diabetes era independiente del aumento de peso⁶. Además, las alteraciones en el metabolismo lipídico (incremento de la LDL y de los triglicéridos y disminución de la HDL) también han sido descritas con este grupo de fármacos.

En el mes de febrero de 2004 se publicó un consenso sobre antipsicóticos, obesidad y diabetes, elaborado por las Asociaciones Americanas de Psiquiátrica, Diabetes, Endocrinología Clínica y de estudio de la Obesidad¹, en el que recomienda monitorizar a los pacientes que vayan a recibir tratamiento con antipsicóticos atípicos. Antes de iniciar el tratamiento se debería recoger los siguientes ítems: antecedentes familiares y personales de obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular, tomar el peso y calcular el índice de masa corporal, medir la circunferencia abdominal, tensión arterial y obtener una glucemia y un perfil lipídico en ayunas. Posteriormente se recomiendan nuevas monitorizaciones, a las 4, 8 y 12 semanas se recogerá de nuevo el peso. A los 3 meses de iniciarse el tratamiento se repetirá la toma de la tensión arterial y la determinación de la glucosa y lípidos. Anualmente se deben revisar los antecedentes familiares personales y familiares y la determinación de la glucosa. El panel de expertos también recomienda que, si se observa un aumento de peso 5% del valor basal o bien la aparición de diabetes, habría que considerar la posibilidad de sustituir el fármaco, disminuyendo de forma gradual la dosis a medida que se va introduciendo el nuevo fármaco.

Entre los antipsicóticos atípicos, la clozapina y olanzapina parecen tener un riesgo mayor de diabetes^{1,4}. El riesgo para risperidona y quetiapina es menor, algunos estudios muestran un aumento del riesgo de diabetes mientras que otros no. Para la ziprasidona y el aripiprazol (no comercializado en España), los datos epidemiológicos son limitados y no se dispone de datos suficientes para evaluar su posible asociación

1. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 596-601

2. Anónimo. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23(3): 9-12

3. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002 325:243-248

4. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*. 2004;64(7):701-23

5. Citrome L, Jaffe A. Relationship of atypical antipsychotics with development of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2003, 37: 1849-57

6. Proietto J. Diabetes and antipsychotic drugs. *Aust Prescr* 2004; 27:118-9

(Tabla 1). El riesgo de diabetes parece ser que es mayor con clozapina, olanzapina y antipsicóticos clásicos de potencia baja (clorpromazina, tioridazina, periciazina) que con risperidona o antipsicóticos clásicos de potencia alta (haloperidol, flupentixol, flufenazina, trifluoperazina, droperidol)⁶.

Tabla 1.
Antipsicóticos atípicos y alteraciones metabólicas
(Tomada de la referencia 1)

Fármaco	Aumento de peso	Riesgo de diabetes	Dislipidemia
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Aripiprazol*	+/-	-	-
Ziprasidona*	+/-	-	-

+: efecto aumentado
-: no efecto
D: resultados discrepantes
*: Fármacos con datos insuficientes.

Una dificultad de los estudios en los que se compara la prevalencia y/o el riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes en pacientes tratados con diferentes antipsicóticos atípicos es que existen otros factores, además del tratamiento antipsicótico, que pueden contribuir o causar disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos y de este modo, aumentar el riesgo de diabetes. Estos factores (edad, historia familiar de diabetes, obesidad, tabaquismo, inactividad física, uso de fármacos diabéticos) pueden ser factores de confusión cuando se compara el efecto

de los antipsicóticos atípicos en la homeostasis glucosa-insulina⁴.

Para otros autores el riesgo diferencial entre los antipsicóticos atípicos es difícil de determinar ya que los resultados evaluados son conflictivos y esta variabilidad se puede deber a las diferentes poblaciones estudiadas, a los diferentes diseños de los estudios, y a la posibilidad de parcialidad de publicación relacionada con la financiación de algunos estudios por parte de la industria farmacéutica⁵.

El Sistema Español de Farmacovigilancia (base de datos FEDRA) también ha recibido casos de diabetes asociada con los antipsicóticos atípicos (Tabla 2), 12 casos de diabetes y 4 de empeoramiento. Los casos de diabetes con olanzapina (4) y el caso de quetiapina requirieron suspender el antipsicótico e instaurar tratamiento antidiabético. De los 3 casos de risperidona, en dos de ellos se continuó con el antipsicótico junto con tratamiento antidiabético.

La elección de un antipsicótico para un determinado paciente debe basarse en valorar su relación beneficio-riesgo, teniendo en cuenta distintos aspectos: el tipo de trastorno psiquiátrico, los antecedentes del paciente sobre la respuesta y tolerancia a fármacos, grado de cumplimiento, la efectividad de cada fármaco, disponibilidad de formulaciones apropiadas de los fármacos, necesidad de monitorización especial, el coste y accesibilidad de cada medicamento¹. No obstante, el riesgo de obesidad, diabetes y dislipidemia es un factor importante a considerar cuando se inicie tratamiento con un antipsicótico atípico sobre todo en pacientes con factores de riesgo (obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, historia familiar de diabetes).

Tabla 2. Notificaciones en FEDRA

	Clozapina	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina
Aumento de peso	11	5	5	-
Diabetes	4	4	3	1
Diabetes empeoramiento	-	3	-	1
Hiperglucemia	6	1	3	2
Total Notificaciones	881	215	436	72

Finalmente, si alguno de los lectores tiene conocimiento de algún caso en relación con los problemas descritos, se ruega lo notifique a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

OMEPRAZOL Y NEFRITIS INTERSTICIAL

Descripción del caso: Se trata de una mujer de 75 años con antecedentes de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y osteoporosis. En tratamiento con hidroclorotiazida, simvastatina, calcio y vitamina D. En marzo 2004 se le realiza una histerectomía vaginal siendo dada de alta con omeprazol 20mg/24h como protector gástrico, la creatinina era de 0.9 mg/dl. Un mes después del alta aparece una erupción cutánea pruriginosa que se trata con ebastina, 4 días más tarde ingresa en el hospital por un cuadro de insuficiencia renal aguda (creatinina 5,4 mg/dl) y eosinofilia (eosinófilos 17%). En la ecografía ambos riñones tenían un tamaño, morfología y ecogenicidad normales, sin imágenes de masa ni dilatación de la vía excretora. Se realiza biopsia renal que revela una nefritis intersticial con importante infiltración del intersticio renal y notable presencia de eosinófilos, compatible con una etiología medicamentosa. Se retira el omeprazol, ya que la ausencia de otras posibles causas y la presencia de eosinofilia hizo pensar que sería de origen medicamentoso. La paciente fue dada de alta 9 días después, objetivándose una mejoría gradual de su función renal.

Discusión: La nefritis intersticial cursa con un cuadro clínico de fracaso renal agudo. Hay cuatro razones que sugieren la etiología inmune en este trastorno:

- a) ocurre sólo en un pequeño porcentaje de pacientes expuestos a un medicamento concreto,
- b) no existe una relación dosis dependiente;

- c) en ocasiones se asocia con manifestaciones extrarrenales de hipersensibilidad,
- d) usualmente recurre si se administra el mismo medicamento de nuevo. En este tipo de nefritis el fármaco se comporta como un antígeno que se puede unir a la membrana basal tubular actuando como un hapteno; también puede mimetizar antígenos presentes en dicha membrana, se puede depositar en el intersticio o bien elicitar una respuesta de anticuerpos siendo los complejos inmunes los que se depositan en el intersticio, activando la cascada del complemento y otros mediadores inflamatorios¹.

Diversos medicamentos se han asociados con nefritis intersticial aguda. Para el omeprazol se han descrito varios casos que comparten con el que se presenta los siguientes rasgos: edad avanzada, intervalo de aparición entre uno y cuatro meses, manifestaciones extrarrenales de hipersensibilidad (erupción cutánea), recuperación de la insuficiencia renal aguda tras la supresión del fármaco. En la base de datos FEDRA, Sistema Español de Farmacovigilancia, hay 95 notificaciones de nefritis asociada a medicamentos, 4 de ellas con omeprazol.

En conclusión, los inhibidores de la bomba de protones son un grupo de medicamentos que hay que tener en cuenta como posibles causantes de una nefritis intersticial aguda.

REACCIONES TARDIAS A LA VACUNA BCG

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recibió en setiembre casos de reacciones adversas (adenopatías, absceso) tardías (4-5 meses) asociadas a la vacuna de la tuberculosis. Este tipo de reacciones, al parecer, no se veían hace tiempo, por lo que, con la colaboración de la Subdirección de Primaria de Osakidetza y a través de las Direcciones Médicas Comarcales, se envió una petición a los pediatras para que comunicaran si habían visto algún caso con dichas características.

La respuesta ha sido muy positiva y en cuanto dispongamos de una evaluación del asunto haremos llegar la información a todos los pediatras. Gracias.

REACCIONES ADVERSAS QUE SE DEBEN NOTIFICAR

- Todas las reacciones a medicamentos introducidos recientemente en el mercado (hace menos de 5 años), especialmente los de la lista de la portada.
- Para todos los medicamentos:
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, y hospitalización o prolongación de ésta.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en la ficha técnica del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

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

E-mail: gafarmcv@hgda.osakidetza.net

gfarmaco@hgda.osakidetza.net

Está disponible la página web de la Unidad de Farmacovigilancia:
<http://www.euskadi.net/sanidad/farmacovigilancia>.

También accesible desde <http://www.osakidetza.net/cas/sitios.htm> pinchando sobre Unidad de Farmacovigilancia.



Osakidetza
Servicio vasco de salud

GALDAKAOKO OSPITALEA
HOSPITAL DE GALDAKAO

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

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
OSASUN SAILBURUORDETZA
FARMAZIAKO ZUZENDARITZA



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
VICECONSEJERIA DE SANIDAD

ANEXO II

- Laporte JR, Ibañez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. Drug Safety 2004; 27(6): 411-20.

Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs

Newer Versus Older Agents

Joan-Ramon Laporte,^{1,2} Luisa Ibáñez,^{1,2} Xavier Vidal,^{1,2} Lourdes Vendrell² and Roberto Leone³

- 1 Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
- 2 Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Catalonia, Spain
- 3 Servizio di Farmacologia Medica, Università di Verona, Verona, Italy

Abstract

Aim: The relative gastrointestinal toxicity of NSAIDs in normal clinical practice is unknown. The aim of this study was to estimate the risk of upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs and analgesics, with special emphasis on those agents that have been introduced in recent years.

Design: Multicentre case-control study.

Patients: All incident community cases of upper gastrointestinal bleeding from a gastric or duodenal lesion in patients aged >18 years of age (4309 cases). After secondary exclusions, 2813 cases and 7193 matched controls were included in the analysis.

Setting: Eighteen hospitals in Spain and Italy with a total study experience of 10 734 897 person-years.

Main Outcome Measure: Odds ratios of upper gastrointestinal bleeding for each drug, with adjustment for potential confounders. For each individual drug the reference category was defined as those not exposed to the drug.

Results: The incidence of upper gastrointestinal bleeding was 401.4 per million inhabitants aged >18 years. Thirty-eight percent of cases were attributable to NSAIDs. Individual risks for each NSAID were dose dependent. Ketorolac was associated with the highest risk estimate (24.7; 95% CI 8.0, 77.0). For newer NSAIDs, the risks were as follows: aceclofenac 1.4 (95% CI 0.6, 3.3), celecoxib 0.3 (95% CI 0.03, 4.1), dexketoprofen 4.9 (95% CI 1.7, 13.9), meloxicam 5.7 (95% CI 2.2, 15.0), nimesulide 3.2 (95% CI 1.9, 5.6) and rofecoxib 7.2 (95% CI 2.3, 23.0). The risk was significantly increased in patients with a history of peptic ulcer and/or upper gastrointestinal bleeding, and in those taking antiplatelet drugs.

Conclusions: NSAID-induced upper gastrointestinal bleeding is a common cause of hospital admission. Apart from the patient's history of peptic ulcer, its risk depends on the particular drug and its dose, and on concomitant treatments. Our results do not confirm that greater selectivity for COX-2 confers less risk of upper gastrointestinal bleeding.

Studies on upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs have shown wide differences in the risk associated with each particular drug.^[1-8] In recent years, new NSAIDs such as aceclofenac, dexketoprofen, nimesulide, meloxicam and, more recently celecoxib and rofecoxib, have been introduced in therapeutics. Data on the risk of upper gastrointestinal bleeding associated with their use are scarce or lacking.

We performed a multicentre case-control study with the aim of estimating the risk associated with the use of analgesics and NSAIDs, with particular interest in the newer compounds.

Patients and Methods

Ten hospitals in Spain participated in the study from September 1998 until December 2001, and eight hospitals in Italy participated from November 1999 until December 2001. The population covered by these hospitals was 5.55×10^6 inhabitants and the total study experience was 10 734 897 person-years. Details on the ascertainment of cases and controls and on primary exclusions can be found at <http://www.icf.uab.es/protocols/ugib>. Secondary exclusion criteria were the same for cases and controls. Details on the reasons for excluding cases and controls can be found at <http://www.icf.uab.es/protocols/ugib>.

Sample size calculations were made to detect, with a power of 80%, an odds ratio of five for drugs with a prevalence of use of 0.1%, and an odds ratio of three for drugs with a prevalence of use of 0.3%, with $\alpha = 0.05$ and two controls per case.

Cases

Records of all endoscopic procedures and lists of admission diagnoses in the participating hospitals were examined daily. All patients aged >18 years admitted with a primary diagnosis of acute upper gastrointestinal bleeding from a duodenal or gastric ulcer, acute lesions of the gastric mucosa, erosive duodenitis, or mixed lesions were considered for inclusion. Patients with endoscopic diagnoses other than bleeding from the above specified lesions, those on anticoagulant drugs, those with blood dys-

crasias and those non-resident in the study area were excluded.

Controls

For each case, up to three hospital controls were randomly selected and matched according to centre, date of admission (within 2 months), sex and age (± 5 years). Controls were patients admitted with non-alcohol-related trauma, elective surgery for non-painful disorders, (inguinal hernia, prostate adenoma, cataracts, other elective surgery) or acute disorders not related to the use of drugs (acute pneumonia in patients without risk factors, foreign body, acute appendicitis).

Data Retrieval

After obtaining informed consent, specially trained monitors administered a structured questionnaire within 14 days of admission. Monitors were not blind regarding the case or control status of patients. The interview covered general demographic information, detailed information on the clinical course leading to the present hospital admission, previous history with special emphasis on gastrointestinal, rheumatic and other painful conditions, vascular (heart failure, ischaemic heart disease) and endocrine conditions (diabetes mellitus), smoking, alcohol and coffee intake, and drug history, on a daily basis for the 21 days before admission (and on general basis from 22 days to 3 months), including information about the doses taken and indication for use in each day of exposure. To ensure that drug histories were as complete as possible, after an open question about previous use of drugs, the patients were questioned about a list of common symptoms often prompting use of non-opioid analgesics and NSAIDs, then they were asked to recall the trade names of the most popular non-opioid analgesics, NSAIDs, antiplatelet drugs, calcium channel antagonists and drugs used for dyspepsia and ulcer treatment, by showing patients series of colour pictures reproducing the boxes of the medicines of interest. Two lists (one for each country) were based on marketing data and they included the names of the top selling pharmaceutical specialities of each

group of interest. Relatives were allowed to accompany the patient and aid him or her in the recall exercise, but only information confirmed by the patient was collected. Patients could be phoned or re-interviewed when certain specific details on exposures (e.g. the name of a medicine) were incomplete.

Exposure Definition

Exposures to drugs and alcohol were defined as any use in the 7 days before the index day. For each case, the index day (i.e. the day on which the upper gastrointestinal bleeding started) was defined blindly to the use of drugs. For the controls it was the day on which the accident occurred, the day of admission, or the day when symptoms appeared.

The average daily dose of each drug was obtained by dividing the cumulated dose in the week before the index day by the number of days of exposure. One to three dose categories were then defined, based on the range of doses taken, those generally recommended and the number of exposed patients in each category.

Main Outcome Measures and Analysis

Odds ratios and their 95% CIs were calculated by means of a conditional logistic model. Individual drug terms were included in the primary analysis provided there was a minimum of five cases and five controls exposed to the particular drug. The reference category for each drug was made up of non-exposed cases and controls to this individual drug. The following variables were also included: history of peptic ulcer, diabetes, heart failure, smoking, alcohol consumption, and use of antacids, histamine H₂ receptor blockers, proton pump inhibitors, misoprostol, sucralfate, nitrates, antiplatelet drugs, topical NSAIDs, calcium channel antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors. Aspirin (acetylsalicylic acid) was classified according to its indication because the magnitude of risk may change depending on the duration of use. Thus, it was classified as an antiplatelet drug when it was used for cardiovascular prophylaxis, and as an NSAID in all other indications, independently of the

dose taken. When an NSAID was used concomitantly with an antiplatelet drug, these exposures were accounted by the term use of NSAIDs and antiplatelet drugs. The unadjusted odds ratio for systemic corticosteroids was 1.09 (0.69, 1.74), based on 54 cases and 87 controls exposed. An interaction between corticosteroids and NSAIDs was excluded. For these reasons, corticosteroids were removed from the model. Celecoxib had been taken by <5 cases and controls during the aetiological time span, and hence it was not included in the primary analysis as an individual term. However, given the present interest on the risk of gastrointestinal complications associated with the new selective COX-2 inhibitors, an additional analysis was performed with the same terms as in the primary analysis, plus exposure to celecoxib. In order to explore possible confounding by the concomitant use of other analgesics or NSAIDs, a separate analysis restricted to those patients who had only been exposed to one of the drugs of interest was done. Given the difficulty in obtaining information on *Helicobacter pylori* infection status among the controls, this was only recorded, when available, for a proportion of the cases. The effect of duration of therapy was assessed by stratified analysis.

For controls admitted for elective surgery, long-term drug treatments which had been electively withdrawn a few days before the operation (e.g. antiplatelet drugs) were considered as exposures in the week before the index day.

The population attributable risk was estimated for each drug with a significant adjusted odds ratio by using the proportion of cases exposed to it and its adjusted odds ratio; and was calculated according to the method described by Bruzzi et al.^[9]

The protocol was approved by the Ethics Committees of the participating hospitals.

Results

Population

After a total study experience of 10 734 897 person-years, 4309 incident cases of upper gastrointes-

tinal bleeding were recorded, giving an incidence of 401.4 per million and per year.

After secondary exclusions, 2813 cases and 7193 controls were available for the case-control analysis.

There were no differences between cases and controls in the median time between the index date and interview. Ninety-seven percent of the cases and 99% of the controls were interviewed during the first 14 days from the index date. No differences between cases and controls were found on educational level, interview refusal rate, illiteracy or

unreliable interview. Details can be found at <http://www.icf.uab.es/protocols/ugib>.

Exposure to Analgesics and NSAIDs

Forty-one per cent of cases (1154) and 11.4% of controls (818) had been exposed to NSAIDs during the week before the index day. No differences in exposure rates were found among the different diagnostic categories of controls. Details can be found at <http://www.icf.uab.es/protocols/ugib>.

The risk of upper gastrointestinal bleeding associated with the use of any NSAID in the week before

Table 1. Medications taken in the week before the index day

Drug	Cases [no (%)]	Controls [no (%)]	Odds ratio (95% CI)	Population attributable risk (%)
NSAIDs^a				
Acetofenac	15 (0.5)	30 (0.4)	1.4 (0.6, 3.3)	
Aspirin (acetylsalicylic acid)	591 (21.1)	403 (5.7)	8.0 (6.7, 9.6)	18.5
Dexketoprofen	16 (0.6)	8 (0.1)	4.9 (1.7, 13.9)	0.5
Diclofenac	100 (3.6)	98 (1.4)	3.7 (2.6, 5.4)	2.6
Ibuprofen	60 (2.1)	58 (0.8)	3.1 (2.0, 4.9)	1.5
Indomethacin	29 (1.0)	16 (0.2)	10.0 (4.4, 22.6)	0.9
Ketoprofen	16 (0.6)	9 (0.1)	10.0 (3.9, 25.8)	0.5
Ketorolac	33 (1.2)	6 (0.1)	24.7 (8.0, 77.0)	1.1
Meloxicam	14 (0.5)	11 (0.2)	5.7 (2.2, 15.0)	0.4
Naproxen	52 (1.9)	27 (0.4)	10.0 (5.7, 17.6)	1.7
Nimesulide	48 (1.7)	46 (0.6)	3.2 (1.9, 5.6)	1.2
Piroxicam	119 (4.3)	40 (0.6)	15.5 (10.0, 24.2)	4.0
Rofecoxib	10 (0.4)	10 (0.1)	7.2 (2.3, 23.0)	0.3
Other NSAIDs ^c	34 (1.2)	33 (0.5)	3.6 (2.0, 6.8)	0.9
NSAIDs + antiplatelet drugs ^d	140 (5.0)	54 (0.8)	16.6 (11.3, 24.2)	4.7
Analgesics				
Lysine clonidine	26 (0.9)	47 (0.7)	1.3 (0.7, 2.6)	—
Metamizole	117 (4.2)	155 (2.2)	1.9 (1.4, 2.6)	2.0
Paracetamol (acetaminophen)	376 (13.4)	612 (8.6)	1.2 (1.0, 1.5)	—
Propyphenazone	17 (0.6)	36 (0.5)	1.3 (0.6, 2.6)	

a Individual exposures to NSAIDs without concomitant use of antiplatelet drugs.

b The attributable risk was not calculated because the odds ratio was not statistically significant.

c Acemetacin (0 cases, 1 control), benzydamine (2, 0), celecoxib (1, 8), flurbiprofen (5, 3), glafenine (0, 2), lomoxicam (2, 3), momiflumate (0, 1), nabumetone (1, 3), niflumic acid (8, 0), phenylbutazone (1, 1), proglumetacin (0, 2), salicylamide (1, 1), sulindac (1, 1), tenoxicam (4, 2), nonspecified NSAID (9, 5).

d Acetofenac (10 cases, 3 controls), aspirin (33, 14), celecoxib (1, 1), dexketoprofen (3, 2), diclofenac (24, 16), flurbiprofen (0, 1), glafenine (1, 0), ibuprofen (5, 2), indomethacin (5, 2), ketoprofen (3, 0), ketorolac (6, 1), meloxicam (6, 1), naproxen (10, 2), niflumic acid (2, 1), nimesulide (12, 2), piroxicam (26, 7), rofecoxib (2, 0), tenoxicam (1, 0), nonspecified NSAID (1, 0).

e The attributable risk was not calculated because its odds ratio did not show a dose-related trend.

was 8.2 (95% CI 7.1, 9.5). Table I shows the odds ratio estimates for the most commonly used NSAIDs and non-opioid analgesics. For NSAIDs, these estimates ranged from 1.4 (95% CI 0.6, 3.3) for aceclofenac, to 24.7 (95% CI 8.0, 77.0) for ketorolac. In an additional analysis celecoxib was added to the model as an independent term, yielding an odds ratio of 0.3 (95% CI 0.03, 4.1), based on two cases and ten controls exposed. Analgesics were associated with risks of upper gastrointestinal bleeding substantially lower than those for NSAIDs.

Relatively few patients had been exposed to the newer NSAIDs and the 95% CIs of the risk estimates were therefore wide. Channelling of newer NSAIDs to high-risk patients was investigated in the control patients. The assumption was that the exposure of cases may have been unrepresentative or even exceptional and patients may have developed upper gastrointestinal bleeding because of unusual drug exposure. A complementary assumption was that the pattern of drug exposure among controls would represent the pattern of exposure in the general population. Co-medications taken by patients exposed to these drugs did not materially differ from those taken by patients exposed to older NSAIDs. Controls exposed to selective cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitors (celecoxib, meloxicam, nimesulide or rofecoxib) [n = 80] did not substantially differ from those exposed to other nonselective NSAIDs (n = 746) in potential risk factors for upper gastrointestinal bleeding such as history of peptic ulcer or upper gastrointestinal bleeding (5% vs 9%, respectively), or concomitant use of proton-pump inhibitors (4% vs 5%), antiplatelet drugs (5% vs 7%), or nitrates. No differences were observed in risk factors among the 20 controls exposed to celecoxib or rofecoxib, compared with those exposed to other NSAIDs.

A previous history of peptic ulcer increased the risk of upper gastrointestinal bleeding. The odds ratio was 2.0 (95% CI 1.7, 2.3) in patients with antecedents of dyspepsia, 3.5 (95% CI 2.9, 4.2) in those with a history of confirmed peptic ulcer and 12.9 (95% CI 10.6, 15.8) in those with a history of upper gastrointestinal bleeding. Exposure to anti-

platelet drugs was associated with a risk of 3.4 (95% CI 2.9, 4.1). There were 140 cases and 54 controls simultaneously exposed to an NSAID and an antiplatelet drug and the relative risk for this simultaneous exposure was 16.6 (95% CI 11.3, 24.2). For all NSAIDs as a group, short-term users (use of the drug for ≥ 3 days in the week before, but not in the 2–4 weeks before that) showed an odds ratio of 8.9 (95% CI, 7.0, 11.2), while continuing users (those who took the drug in the week before the bleed and in the 2–4 weeks before that) showed a lower risk, of 4.4 (95% CI 3.4, 5.5).

The population attributable risk for NSAIDs (excluding aspirin used for cardiovascular prophylaxis) was 38% of which 4.0% were contributed by NSAIDs used simultaneously with antiplatelet drugs.

When the analysis was restricted to those cases and controls who had only been exposed to one of the drugs of interest this gave slightly higher estimates. However, the rank order of individual risks did not change, except that the risk associated with ibuprofen was slightly higher than those of diclofenac and nimesulide (details at <http://www.icf.uab.es/protocols/ugib>).

Twelve cases (six in Spain and six in Italy) and ten controls (five in Spain and five in Italy) had been exposed to rofecoxib. The 95% CI of the risk estimate was therefore wide (2.3–23.0). Four cases and three controls had taken 25 mg/day, and eight cases and seven controls had taken 12.5 mg/day. Dose-related risk could therefore not be estimated. Two cases had also taken other NSAIDs (one aspirin and another nimesulide), and two additional cases were also taking prophylactic aspirin. Information on *H. pylori* status was available for five of the ten patients exposed to rofecoxib, of which three were positive and two were negative.

There was a dose-related trend in the estimates of risk (table II) for all drugs, except ketorolac. The risks associated with the lower-dose bands were particularly high for ketorolac, piroxicam, naproxen, noncardiovascular aspirin, ketoprofen and indomethacin. The doses taken by cases exposed to rofecoxib did not materially differ from those taken

by exposed controls. Dose-related risk for meloxicam could not be estimated, due to few exposed patients. Paracetamol (acetaminophen) did not show a dose-related trend for risk.

Table II. Analgesics and NSAIDs taken in the week before admission, by dose^a

Drug	Cases [no (%)]	Controls [no (%)]	Odds ratio (95% CI)
Acetoclofenac			
≤100 mg/day	9 (0.3)	17 (0.2)	1.4 (0.5, 4.1)
>100 mg/day	6 (0.2)	13 (0.2)	2.3 (0.5, 10.7)
Aspirin (acetylsalicylic acid)			
≤500 mg/day	394 (14.2)	314 (4.5)	7.1 (5.8, 8.7)
501–1499 mg/day	139 (5.0)	56 (0.8)	13.4 (9.2, 19.6)
≥1500 mg/day	42 (1.5)	16 (0.2)	14.6 (7.2, 29.6)
Dexketoprofen			
<50 mg/day	4 (0.1)	5 (0.1)	2.3 (0.5, 11.6)
≥50 mg/day	11 (0.4)	3 (0.0)	18.5 (2.4, 139.2)
Diclofenac			
<75 mg/day	35 (1.3)	54 (0.8)	1.8 (1.0, 3.1)
75–149 mg/day	40 (1.4)	32 (0.5)	4.2 (2.3, 7.6)
≥150 mg/day	21 (0.8)	10 (0.1)	18.2 (6.8, 48.7)
Ibuprofen			
<1200 mg/day	36 (1.3)	46 (0.7)	2.1 (1.2, 3.8)
1200–1799 mg/day	14 (0.5)	6 (0.1)	8.5 (2.7, 27.1)
≥1800 mg/day	9 (0.3)	3 (0.0)	33.0 (4.2, 256.4)
Indomethacin			
≤50 mg/day	11 (0.4)	8 (0.1)	4.6 (1.2, 16.8)
>50 mg/day	17 (0.6)	8 (0.1)	13.7 (4.8, 38.8)
Ketoprofen			
<200 mg/day	9 (0.3)	8 (0.1)	4.8 (1.6, 14.5)
≥200 mg/day	7 (0.3)	1 (0.0)	119.4 (10.8, 1320.7)
Ketorolac			
≤10 mg/day	16 (0.6)	3 (0.0)	24.9 (4.6, 134.7)
>10 mg/day	16 (0.6)	2 (0.0)	23.0 (4.5, 117.5)
Naproxen			
≤750 mg/day	25 (0.9)	16 (0.2)	7.6 (3.5, 16.2)
>750 mg/day	26 (0.9)	10 (0.1)	13.4 (5.4, 33.3)
Nimesulide			
<200 mg/day	34 (1.2)	36 (0.5)	3.0 (1.6, 5.5)
≥200 mg/day	14 (0.5)	7 (0.1)	7.0 (2.2, 22.7)
Paracetamol (acetaminophen)			
≤650 mg/day	197 (7.1)	375 (5.4)	0.9 (0.7, 1.2)
651–1949 mg/day	122 (4.4)	158 (2.3)	1.8 (1.3, 2.4)
≥1950 mg/day	41 (1.5)	55 (0.8)	1.5 (0.9, 2.6)
Piroxicam			
≤20 mg/day	79 (2.9)	33 (0.5)	12.2 (7.4, 20.2)
>20 mg/day	38 (1.4)	6 (0.1)	31.7 (11.8, 85.4)

^a Dose-related risk could not be calculated for meloxicam or rofecoxib due to the small number of exposed patients.

Information on *H. pylori* infection status was available for 1648 cases (59%). No significant differences in the rate of *H. pylori* infection according to the particular drug were seen, except a slightly higher proportion of *H. pylori* among cases exposed to lysine clonixinate and metamizol.

Discussion

Thirty-eight percent of all the cases of upper gastrointestinal bleeding (i.e. 152 cases per million inhabitants and per year) were attributable to NSAIDs, assuming that there is no major residual confounding or bias. This emphasises the public health impact of NSAID-induced upper gastrointestinal bleeding. The risk of the latter mainly depends on the dose and choice of drug, and also on concomitant diseases and medications. Here we report risk estimates for newer NSAIDs such as aceclofenac, dexketoprofen, meloxicam, nimesulide and rofecoxib. Although the number of exposed cases was low, we also report on the risk associated to celecoxib. By itself, COX-2 selectivity did not seem to confer much protection. Our results confirm previous reports of higher individual risks associated with ketorolac,^[10-12] piroxicam,^[1,2,4-8,11,12] ketoprofen,^[2,4-6,8] indomethacin,^[2,7,11,13] naproxen,^[2,5] and aspirin,^[1,10,14,15] and they indicate that the lower dose ranges of these drugs are associated with high relative risks of upper gastrointestinal bleeding. The risk was particularly increased in patients with a history of peptic ulcer or upper gastrointestinal bleeding, and in those receiving antiplatelet drugs. The estimates of the relative risks associated with analgesics were much lower than with NSAIDs.

Effect of New NSAIDs

Rofecoxib was associated with an unexpectedly high risk estimate (OR = 7.2, 95% CI 2.3, 23.0) based on 12 cases and ten controls exposed. The risk did not change when patients exposed to a single NSAID were considered. This estimate is approximately half the risk estimate for high-dose naproxen. This is in agreement with the results of the Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIG-

OR) clinical trial,^[16] where the risk associated with rofecoxib was half than with high-dose naproxen (0.6 events/100 patient-years with rofecoxib versus 1.4 per 100 patient-years for naproxen). However, as the risk associated with naproxen is relatively high, compared to ibuprofen and diclofenac, we suggest that its use as a reference agent both in practice and in clinical trials should be reconsidered. Although based on low numbers, the odds ratio associated to celecoxib was lower than one. Our results were similar to those of a recent cohort study from an administrative database^[17] where celecoxib showed less risk than rofecoxib. Although based on few exposed patients, it is noteworthy that the risk factors associated to upper gastrointestinal bleeding in patients treated with the COX-2 selective inhibitors did not differ from those of patients treated with conventional NSAIDs.

Our results do not confirm that COX-2 selectivity is associated with better gastrointestinal tolerability. For example, although meloxicam has been classed as a relatively COX-2 selective^[18,19] or as a highly selective^[18,20] agent, depending on the assay system, it was associated with an intermediate risk. This confirms the results of clinical trials where the incidence of gastrointestinal events was not lower than with diclofenac, naproxen or piroxicam.^[21] We found a modest risk associated to another selective COX-2 inhibitor, nimesulide, which is compatible with the experience from clinical trials,^[18] although observational studies had given conflicting results.^[10-12] Although piroxicam has shown similar^[18] or higher^[18-20] COX-2 selectivity than ibuprofen *in vitro*, it was associated with one of the highest individual risks of upper gastrointestinal bleeding. Rofecoxib shows a >50-fold COX-2 selectivity,^[18] but nevertheless it was associated with an intermediate individual risk. As in previous studies, low-dose ibuprofen and low-dose diclofenac were associated with low risk estimates. Aceclofenac at both dose ranges appeared to be associated with a low risk, thus confirming the results of an observational study^[22] and of clinical trials.^[23]

Validity

Bias in the selection of cases and controls is unlikely. Cases were ascertained by a method that is independent of previous exposures. The controls were patients with conditions unrelated to the use of the drugs of interest, and previous studies on upper gastrointestinal bleeding did not find any differences in the prevalence of use of the drugs of interest between hospital and community controls.^[2,3] The prevalence of use of analgesics and NSAIDs among controls was similar across the various diagnostic categories.

To reduce information bias, patients were excluded if they could not be interviewed within 14 days of admission, and information on exposures was carefully collected, by means of a structured questionnaire.

Potential confounding by various factors was controlled by multivariate analysis including all known risk factors for upper gastrointestinal bleeding, by restriction, and by stratified analyses by matching factors. The odds ratio estimates for patients exposed to only one NSAID were not materially different from those for the whole study population, indicating adequate control of confounding by simultaneous exposures among different NSAIDs.

Our risk estimates for individual NSAIDs were generally slightly higher than those found in previous studies. There are five complementary explanations for this. First, we considered an aetiological window of 1 week, because, based on the current knowledge about the mechanisms of NSAID-induced upper gastrointestinal bleeding, it can be assumed that 1 week after the last drug exposure the risk would be negligible. Other studies have considered exposure in the month before or even in the 3 months before. We believe that inappropriate widening of the aetiological window results in dilution and underestimation of the true risk. Second, we considered actual use referred by the patients, while other studies have considered a surrogate indicator of exposure, i.e. the prescription of the drugs of interest, which tends to dilute the magnitude of the risk and does not allow considering potential confounding such as exposure to over-the-counter

drugs. Third, adjusted risk ratios in the multivariate model were higher than crude values (not shown), suggesting that consideration of potential confounders – which is not possible in studies where detailed information is not available – gives higher (but more reliable) estimates of risk. Fourth, we used a conditional model, which gives higher coefficient estimates. Fifth, we included patients aged >18 years, while other studies have generally excluded those aged <65. As the relative risk of upper gastrointestinal bleeding associated with NSAID is higher in younger patients,^[1,9] this may have contributed to higher relative risks estimates.

Conclusion

NSAID-induced upper gastrointestinal bleeding is common. Its risk varies widely depending on the individual drug, its dose, concomitant medications, and individual patients' risk factors such as previous history of peptic ulcer. Among the newer NSAIDs, aceclofenac and nimesulide were associated with low risks, and dexketoprofen, meloxicam and rofecoxib were associated with intermediate risks. Our results do not support the view that COX-2 selectivity confers better gastrointestinal safety. Ketorolac, piroxicam, ketoprofen, indomethacin, naproxen and noncardiovascular aspirin were associated with particularly high individual risks of upper gastrointestinal bleeding, even at low doses. In the majority of patients with non-inflammatory musculoskeletal pain, analgesics and those NSAIDs associated with relatively lower risks of upper gastrointestinal bleeding should be the first choice alternatives, at the lowest effective dose.

Acknowledgements

The Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Upper Gastrointestinal Bleeding consists of the following individuals:

Central Management and Coordinating Group: L Ibáñez, X Vidal, L Vendrell, J-R Laporte; Fundació Institut Català de Farmacologia, Barcelona, Spain.

Coordinating team in Italy: R Leone, U Moretti, A Conforti; Servizio di Farmacologia Medica, Università di Verona, Verona, Italy.

Investigators: E Vargas, M Ateinsa, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; J Torelló, O Belda, Hospital Virgen

del Rocío, Sevilla, Spain; A Obrador, J Gayà, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain; F Guarnier, JR Armengol, JR Malagelada, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; C Aguirre, J Cabriada, Hospital de Galdakao, Bizkaia, Spain; X Carné, F Feu, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; T Caro-Patón, ML Goyeneche, Hospital Río Hortega, Valladolid, Spain; A Carvajal, Instituto de Farmacoepidemiología de Castilla-León; L del Olmo, Hospital Clínic, Valladolid, Spain; P Salvà, J Costa, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; J Balanzó, C Villanueva, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; G Angelini, A Castagnini, Policlinico GB Rossi, Verona, Italy; C Cordiano, G Guglielmi, Ospedale Civile Maggiore, Verona, Italy; S Loperfido, Ospedale Cà Foncello, Treviso, Italy; D Bernardini, L Milan, Presidio Ospedaliero S Bortolo, Vicenza, Italy; S Adamo, GM Bulighin, Ospedale Magalini, Villafranca di Verona, Italy; M Azzurro, Ospedale Orlandi, Bussolengo, Italy; F Chilovi, L Piazzini, Ospedale Generale Regionale, Bolzano, Italy; R Musola, M Azzini, Presidio Ospedaliero, Legnago, Italy.

Quality control and data entry in Spain: L Vendrell, X Barroso, Fundació Institut Català de Farmacologia, Barcelona, Spain.

Quality control and data entry in Italy: S Bisi, T Camerlengo, Servizio di Farmacologia Medica, Università di Verona, Verona, Italy.

Statistical support and analysis: X Vidal, Fundació Institut Català de Farmacologia, Barcelona, Spain.

Data collection: A Terleira, S Fernández, I Navarro, Hospital Clínic San Carlos, Madrid, Spain; A Mengibar, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; R Soto, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain; MJ de las Heras, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; M García, A Ajuria, Hospital de Galdakao, Bizkaia; G Santana, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; A García, Hospital Río Hortega, Valladolid, Spain; N Alonso, Hospital Clínic, Valladolid, Spain; E Roldán, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ML Gálvez, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; B Rapanà, Policlinico GB Rossi, Verona; M Casoni, Ospedale Civile Maggiore, Verona, Italy; E Heras, D Nardi, Ospedale Cà Foncello, Treviso, Italy; S Gasparotto, Presidio Ospedaliero San Bortolo, Vicenza, Italy; G Franzon, Ospedale Magalini, Villafranca di Verona, Italy, and Ospedale Orlandi, Bussolengo, Italy; T Grasso, Ospedale Generale Regionale, Bolzano, Italy; R Pasqualini, Presidio Ospedaliero, Legnago, Italy.

Funding:

In Spain, Almirall Prodesfarma, Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, Ferrer Internacional, J Uriach y Cia, Knoll, Laboratorios del Dr Esteve, Lácer, Menarini, Merck Sharp and Dohme, Monsanto España, Novartis, Roche, Sanofi-Synthelabo, and Vita-Invest.

In Italy, Boehringer Ingelheim, Helsinn, and Roche.

The design, conduct, analysis and interpretation of the study were totally independent from the sponsoring companies. These were approached for potential funding after approval of the protocol by the study group.

Conflict of interest statement: The Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) and the Servizio di Farmacologia Medica (SFMV) have research contracts with the pharmaceutical companies supporting the present study. Personnel at these institutions do not receive any premium related to these contracts.

We acknowledge the patients who participated in the study.

References

- Laporte JR, Carné X, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337: 85-9
- Langman MJS, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8
- Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; 343: 834-9
- Henry D, Lim LL-Y, García Rodríguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-6
- Lewis SC, Langman MJS, Laporte J-R, et al. Dose-response relationships between individual non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 320-34
- Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093-9
- García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12: 570-6
- Mellekjaer L, Blot WJ, Sorensen HT, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 173-81
- Bruzzi P, Green SB, Byar DP, et al. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 904-14
- Traversa G, Walker AM, Ippolito FM, et al. Gastrointestinal toxicity of different nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 1995; 6: 49-54
- García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33-9
- Menniti-Ippolito F, Maggini M, Raschetti R, et al. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 393-7

13. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993; 105: 1078-88
14. Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 1158-62
15. Kaufman DW, Kelly JP, Sheehan JE, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in relation to major upper gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 485-94
16. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8
17. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002; 325: 624-9
18. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 7563-8
19. Kulkarni SK, Jain NK, Singh A. Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22: 291-8
20. Patrignani P, Panara MR, Sciulli MG, et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48: 623-31
21. Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 132: 134-43
22. Llorente Melero MJ, Tenías Burillo JM, Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs [in Spanish]. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 7-12
23. Peris F, Bird HA, Serni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 37-45

Correspondence and offprints: Dr Joan-Ramon Laporte, Fundació Institut Català de Farmacologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, P Vall d'Hebron 129-139, 08035-Barcelona, Spain.
E-mail: jrl@icf.uab.es

- García M, Illaro A, Ruiz B, Saracho R, Aguirre C. Nefritis intersticial asociada a omeprazol. Descripción de un caso. Farm Hosp 2004; 28 (Nº ext. 1): 113.

FARMACIA HOSPITALARIA

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

Vol. 23, Nº ext. 1 - Octubre 2004

XLIX Congreso Nacional de la SEFH

EDITORIAL

Atención farmacéutica integral, un nuevo reto.

¿Hasta dónde podemos avanzar en atención farmacéutica?

E. Quintero Pichardó

1

COMUNICACIONES PÓSTERS

Atención farmacéutica en pacientes externos

3

Atención farmacéutica a pacientes hospitalizados

24

Dispensación de medicamentos

46

Farmacocinética y toxicología

58

Farmacoepidemiología y farmacoeconomía

65

Farmacotecnia

71

Gestión

79

Investigación y ensayos clínicos

85

Nutrición clínica

89

Oncología

94

Pediatría

106

Otros

120

ÍNDICE DE AUTORES

157

Resultados: En el sitio médico en internet fueron encontradas técnicas de formulaciones de colirios y soluciones para inyección subconjuntival a partir de producto terminado (ya industrializado) y con una única observación para no usar el solvente del producto industrializado puesto que su fórmula contiene un anestésico. No informa la necesidad de esterilidad, isotonicidad, neutralidad, transparencia, envase aséptico, validación de la hermeticidad del frasco, entre otros factores que pueden aumentar el riesgo de contaminación microbiológica, ni la responsabilidad de la manipulación por parte del farmacéutico. Si embargo, en los sitios de entidades farmacéuticas fueron encontradas formulaciones a partir de materia prima, citando los cuidados necesarios para la manipulación de productos estériles.

En ambos sitios, se identificaron divergencias en relación con el período de conservación que varió de 4 a 15 días para un mismo medicamento. Los principios activos de colirios antimicrobianos descritos en ambas entidades son: amikacina, anfotericina, cefazolina, ceftazidima, ciclosporina, clindamicina, clotrimazol, eritromicina, gentamicina, penicilina, ticarcilina, tobramicina, vancomicina, entre otros.

Conclusión: En ambas entidades las fórmulas son descritas libremente, no obstante el de la entidad médica contenía pocas observaciones relacionadas con la manipulación.

Las fórmulas que están descritas de forma completa en internet deberían ser accedidas estrictamente por profesionales de la salud pues dan la impresión y posibilidad de manipulación por cualquier profesional y/o persona sin conocimiento de farmacotecnia. De esta forma podría generar riesgo de irritación ocular y resistencia microbiana, además de daños al sistema ocular.

► (187) Errores de medicación con prescripción manual versus prescripción electrónica

O. Delgado Sánchez, A. Escrivá Torralva, M. Pinteño Blanco, M. Crespi Monjó, I. Martínez-López, M. Cervera Peris
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca

Objetivo: La prescripción manual de la orden de tratamiento se considera un punto débil en la seguridad del uso de los medicamentos. La prescripción electrónica informada es considerada por algunos autores una medida básica para disminuir la iatrogenia medicamentosa. En el presente estudio se ha valorado la incidencia de errores de medicación que se producen con la prescripción médica manual comparada con la prescripción electrónica.

Método: Estudio prospectivo, secuencial y abierto para valorar los errores de medicación con prescripción manual (Fase 1), comparándolos con los errores tras la implantación de un sistema de prescripción electrónica (Fase 2). La variable principal es el error de medicación. Se evaluaron 4 etapas del proceso: Prescripción médica, transcripción y/o validación en Farmacia, transcripción de Enfermería y dispensación por Farmacia. El estudio se llevó a cabo en un Hospital Universitario con 920 camas.

Resultados: El estudio se realizó durante un año (febrero de 2003-febrero de 2004). Los Servicios evaluados fueron: Oncología, Digestivo y Medicina Interna. En la Fase 1 (prescripción manual) se analizaron 1.163 estancias (13.726 órdenes de tratamiento); en la Fase 2 se valoraron 1.190 estancias (13.836 órdenes de tratamiento). El número de errores de cada fase pueden verse en la tabla 1. La tasa global de errores fue de 10,27% con la prescripción manual y de 5,07% con prescripción electrónica (RRA 5,24%). Los errores de transcripción/validación en Farmacia, transcripción de Enfermería y Dispensación disminuyeron de forma significativa, pero aumentaron, también de forma significativa, los errores de prescripción médica.

	Errores/órdenes de tratamiento (%)		RRR (IC 95%)	RAR	
	Manual	Electrónica			
Prescripción	217/13726 (1,58%)	295/13836 (2,22%)	-35%	-0,55% [-0,23-0,87%]	< 0,001
Transcripción/ validación Farmacia	278/13717 (2,03%)	28/13241 (0,21%)	90%	1,82% [1,57-2,06%]	< 0,001
Transcripción Enfermería	486/13228 (3,67%)	150/13422 (1,12%)	70%	2,56% [2,19-2,92%]	< 0,001
Dispensación	209/6909 (3,03%)	110/8172 (1,35%)	55%	1,58% [1,20-2,16%]	< 0,001
Total	10,27%	5,07%	51%	5,24% [4,62-5,87%]	< 0,001

Conclusiones: La prescripción electrónica presenta numerosas ventajas sobre la prescripción manual y se perfila como una herramienta más segura, disminuyendo de forma global los errores de medicación en distintas fases del proceso; sin embargo genera más errores en la fase de prescripción médica. La mayor parte de los errores de prescripción se podrían evitar aumentando el período de formación en el manejo del programa e incorporando aplicaciones en el programa informático que incluyeran nuevas herramientas médicas.

► (192) Nefritis intersticial asociada a omeprazol Descripción de un caso

M. García, A. Illaro¹, B. Ruiz, R. Saracho², C. Aguirre
Unidad de Farmacovigilancia, ¹Servicio de Farmacia, ²Servicio de Nefrología, Hospital de Galdakao, Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Objetivo: Se describe un caso de insuficiencia renal por nefritis intersticial aguda tras iniciar tratamiento con omeprazol.

Método: Mujer de 75 años con antecedentes de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y osteoporosis. En tratamiento con hidroclorotiazida, simvastatina, calcio y vitamina D. En marzo 2004 se le realiza una histerectomía vaginal siendo dada de alta con omeprazol 20 mg/24 h como protector gástrico, la creatinina era de 0,9 mg/dl. Un mes después del alta aparece una erupción cutánea pruriginosa que se trata con ebastina. 4 días más tarde ingresa en el hospital por un cuadro de insuficiencia renal aguda (creatinina 5,4 mg/dl) y eosinofilia (eosinófilos 17%). En la ecografía ambos riñones tenían un tamaño, morfología y ecogenicidad normales, sin imágenes de masa ni dilatación de la vía excretora. Se realiza biopsia renal que revela una nefritis intersticial con importante infiltración del intersticio renal y notable presencia de eosinófilos, compatible con una etiología medicamentosa. Se retira el omeprazol, ya que la ausencia de otras posibles causas y la presencia de eosinofilia hizo pensar que sería de origen medicamentoso. La paciente fue dada de alta 9 días después, objetivándose una mejoría gradual de su función renal.

Resultados: La nefritis intersticial cursa con un cuadro clínico de fracaso renal agudo. Hay cuatro razones que sugieren la etiología inmune en este trastorno: a) ocurre sólo en un pequeño porcentaje de pacientes expuestos a un medicamento concreto; b) no existe una relación dosis dependiente; c) en ocasiones se asocia con manifestaciones extrarrenales de hipersensibilidad; d) usualmente recurre si se administra el mismo medicamento de nuevo. En este tipo de nefritis el fármaco se comporta como un antígeno que se puede unir a la membrana basal tubular actuando como un hapteno; también puede mimetizar antígenos presentes en dicha membrana, se puede depositar en el intersticio o bien elicitar una respuesta de anticuerpos siendo los complejos inmunes los que se depositan en el intersticio, activando la cascada del complemento y otros mediadores inflamatorios. Diversos medicamentos se han asociados con nefritis intersticial aguda. Para el omeprazol se han descrito varios casos que comparten con el que se presenta los siguientes rasgos: edad avanzada, intervalo de aparición entre uno y cuatro meses, manifestaciones extrarrenales de hipersensibilidad (erupción cutánea), recuperación de la insuficiencia renal aguda tras la supresión del fármaco. En un estudio en el que se analizaron biopsias renales de 296 pacientes entre 1995 y 1999, la nefritis intersticial aguda fue identificada en 24 (8,1%) biopsias; en 14 casos fue asociada a medicamentos y de estos en 8 estaban implicados el omeprazol o el lansoprazol (Torpey N, y cols. Nephrol Dial Transplant 2004 Mar 5). En la evaluación de la relación de causalidad de este caso, aplicando el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia, la reacción adversa fue clasificada como probablemente causada por el omeprazol. La reacción se consideró grave, ya que motivó el ingreso hospitalario.

Conclusiones: Los inhibidores de la bomba de protones son un grupo de medicamentos que hay que tener en cuenta como posibles causantes de una nefritis intersticial aguda.

► (199) Implementación del sistema de notificación voluntaria de errores de medicación para establecer estrategias de mejora en el uso seguro de medicamentos

L. Mendarte, A. Fernández Polo, C. Ibáñez, S. Clemente, J. C. Juárez, J. Monderde
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Objetivo: Evaluar los errores de medicación notificados al servicio de farmacia durante el transcurso del año 2003 con objetivo de establecer estrategias de mejora.

- Comunicación poster. XIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Santander 2004.



XIX CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Sede: Palacio de la Magdalena

S e f c

Sociedad Española de Farmacología Clínica

Libro de Resúmenes

*"Reconocido de interés sanitario por el Ministerio de Sanidad y Consumo
y la Consejería de Sanidad del Gobierno de Cantabria"*

www.se-fc.org

de la artritis, miopatía y colestasis se encuentran recogidos en la tabla 1. (Ver Tabla)

Conclusiones: La artritis y la miopatía fueron las alteraciones musculoesqueléticas más frecuentes para metimazol y carbimazol, reversibles y mostraron periodos de latencia y recuperación similares para ambas tioureas. La colestasis hepática fue la alteración hepática más frecuentemente publicada para estos fármacos, mostrando periodos de latencia y recuperación prolongados para metimazol y datos no concluyentes para carbimazol.

50. Mayor potencial alergénico de ketoprofeno respecto al resto de AINE tópicos.

Aguirre Gómez, Carmelo; Ruth Lucía Díaz Ramón; Jose Luis Díaz; Pilar Manrique; Pedro Gamboa, Montserrat García.

Unidad de Farmacovigilancia. Hospital de Galdakao. (Galdakao).

Objetivos: Existe escasa evidencia de la eficacia de los AINE tópicos, si bien son ampliamente utilizados en los trastornos músculo-esqueléticos. Recientemente, Francia ha modificado las condiciones de utilización de ketoprofeno, debido al gran número de reacciones de fotosensibilidad comunicadas. Se han descrito diferencias en potencia alergénica de los AINE tópicos y en su consumo, por lo que interesa comprobar si el número de casos se corresponde con ambas diferencias.

Material y Métodos: El estudio (1996 a 2001 incluidos) fue retrospectivo y observacional en los Servicios de Dermatología del Hospital de Cruces y Galdakao y de Alergología del ambulatorio de Deusto (en total el 73 % de la población de Bizkaia), ya que el diagnóstico se hace fundamentalmente en dichos servicios. Para la prueba de parche se utilizó la serie estándar europea "True Test" y para la de fotoparche la batería estándar del grupo español de fotobiología. Además, a través de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se recogieron los casos de alergia y fotoalergia notificados espontáneamente, en el mismo área y periodo, así como, la odds ratio de notificación (ROR) y la relación entre las proporciones de notificación (PRR) en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia. Las unidades de cada AINE tópico vendidas se obtuvieron a partir de la base de datos RAEFAR (Ministerio de Sanidad y Consumo).

Resultados: Se recogieron 156 casos de reacciones a AINE tópicos, 70 (46,7 %) alergia y 86 (53,3 %) fotoalergia. El más frecuente fue ketoprofeno, 89 casos (43,6% del total), 14 (22%) de alergia y 75 (81,8%) de fotoalergia. En menor cuantía piroxicam (20 casos), la mayoría (13) alergia, salicilatos (13 casos), la mayoría (12 casos) alergia y 1 fotoalergia, etofenamato (11 casos), todos de alergia. Destaca el pequeño número de casos de diclofenaco (3 alergias, ninguna fotoalergia). El ketoprofeno fue el que más alergias de contacto produjo, 17 casos (22,1%), salicilatos 12 (17,1%) y etofenamato 11(14,3 %). La mayoría de fotoalergias fueron por ketoprofeno, 72 (81,8 %), el resto cifras muy inferiores. El más vendido fue diclofenaco (554.332 unidades), lejos de pike-toprofeno (346.563), ketoprofeno (310.095), piroxicam (156.977), etofenamato (146.298), aceclofenaco (112.142) y restantes. Analizado conjuntamente el consumo de cada AINE y el número de casos, hay concordancia para la mayoría

(piroxicam, etofenamato, fepradinol, indometacina, aceclofenaco, bencidamida, naproxeno). Sin embargo, para diclofenaco y piketoprofeno (AINE de alto consumo) el número de casos es muy pequeño. Por contra, para ketoprofeno, que representa la mayoría de casos, su consumo es la mitad de diclofenaco e incluso inferior a piketoprofeno. La ROR de ketoprofeno y reacciones de fotosensibilidad frente al resto de AINE tópicos y de reacciones adversas (no-fotosensibilidad), fue de 3,9 (CI al 95% 2,4- 6,4); la PRR fue 3,4 (CI al 95% 2,1- 5,5), ambos indicadores considerados señal.

Conclusiones: Parece confirmarse que el potencial alergénico de ketoprofeno es muy superior al de otros AINE tópicos, a pesar de que su consumo es inferior a otros, debido quizás a que tras radiación ultravioleta se transforme en un fotoproducto más activo.

51. ¿Es el tiempo de protrombina un parámetro útil para predecir lesión hepática grave en pacientes con intoxicación por paracetamol?

Verge González, Carmen^a; Enrique López-Torres^a; M^aIsabel Lucena^a; Julia Seoane^a; Felipe Sánchez de la Cuesta^a; Raúl J. Andrade^b.

Hospital Clínico Universitario / Facultad de Medicina. (Málaga).

a. Servicio de Farmacología Clínica.

b. Unidad de Hepatología.

Introducción: El tiempo de protrombina (TP) es un marcador sensible de disfunción hepatocelular aguda grave. Sin embargo en pacientes con sobredosificación de paracetamol se ha comunicado la ocurrencia ocasional de alteraciones del TP, sin otra evidencia de lesión hepática.

Objetivos: Analizar en pacientes con sobredosificación por paracetamol y perfil hepático normal, la evolución del TP, y la influencia sobre el mismo de la infusión intravenosa de N-acetilcisteína (NAC).

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de series de casos para evaluar todos los ingresos en Urgencias con un diagnóstico de intoxicación por paracetamol en un hospital de tercer nivel entre 1989 y 2002. Los criterios de inclusión en el estudio fueron la ausencia de evidencia de lesión hepática (ALT < 40 U/L), haber recibido una infusión de NAC y tener > 2 determinaciones de TP. Se excluyó a pacientes que habían ingerido otros medicamentos conjuntamente con el paracetamol. Se utilizó un protocolo estructurado para recoger las variables demográficas y aspectos relacionados con el tratamiento.

Resultados: De 65 ingresos con intoxicación por paracetamol, 18 (10 varones), cumplían los criterios de inclusión. La edad media fue de 23 años y el promedio de paracetamol ingerido fue de 186 mg/kg. La media de determinaciones de TP por paciente fue 4.8. Los valores medios del TP basal fueron 89.6% a una media de 8.6 horas tras la ingestión de paracetamol. Tras la infusión de NAC el TP había descendido a las 14 horas un 21% (intervalo 4.8 – 53.4%) con respecto a los niveles basales (p < 0.0001). Un 22% de los pacientes (4/18), tuvieron un TP < 50%. La primera determinación de TP tras el inicio de la infusión de NAC, a las 8 horas evidenció una reducción del 16%. Tras la finalización de la infusión de NAC los valores del TP regresaron a la normalidad en todos los pacientes. No obstante, el 50% de los pacientes (9/18)

**- Comunicación poster. V Jornadas de Farmacovigilancia
Barcelona 2004.**

Ponentes y moderadores

- Aguirre, Carmelo.** Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco
- Deena, José Miguel.** ABOC/ Caixa Riba
- Bartrómi, Mervin.** Centro de Farmacovigilancia de Aragón
- Druguera, Miquel.** Unidad de Farmacovigilancia
- Capelló, Dolores.** Unidad de Farmacovigilancia, Universidad Autónoma de Barcelona
- Cannal, Alicia.** Unidad de Farmacovigilancia, Universidad de Valencia
- Castillo, Juan Ramón.** Centro de Farmacovigilancia
- Cerdà, Gloria.** Unidad de Farmacovigilancia
- De Alayo, Francisco J.** División de Farmacovigilancia y Farmacodiplomas, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- Figueroa, Adolfo.** Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Zaragoza de Compostela
- Bañez, Carmen.** Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
- Ibáñez, Lidia.** Unidad de Farmacovigilancia
- Laperle, Joan Ramon.** Unidad de Farmacovigilancia, Universidad de Barcelona
- Lucena, Mª Isabel.** Servicio de Farmacovigilancia, Hospital de Navarra
- Montastruc, Jean-Louis.** Centro de Farmacovigilancia y Farmacodiplomas, de Farmacovigilancia e Información sobre Medicamentos
- Montero, Dolores.** División de Farmacovigilancia y Farmacodiplomas, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- Ramos, Miquel.** Departament de Salut, Generalitat de Catalunya
- Ricós, Jesús.** Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron
- Vidal, Xavier.** Unidad de Farmacovigilancia

SECRETARÍA TÉCNICA (Información e inscripciones)

SupportServeis

Plaça de Sant Joan, 27
08002 Barcelona
Tel. 93 200 10 11
Fax. 93 200 10 20
E-mail: sepy2@vpsd.com
www.supportserveis.com

Colabora:

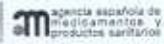
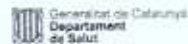


P
R
O
G
R
A
M
A

V JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

20º Aniversario del SEFV

Barcelona, 12 y 13 de noviembre de 2004



Comunicación poster: 05

PARKINSONISMO ASOCIADO A TRIMETAZIDINA

M García, B Ruiz, C Aguirre

Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV. Hospital de Galdakao. Osakidetza (Servicio Vasco de Salud)

OBJETIVOS. Descripción de la asociación entre parkinsonismo y trimetazidina, efecto adverso previamente desconocido para este medicamento. Revisión de los medicamentos implicados en la enfermedad de Parkinson en la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).

MÉTODOS. En febrero de 2004, la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca (CAPV) recibió 8 tarjetas amarillas de trimetazidina y parkinsonismo, procedentes de la consulta de neurología de un Hospital. Por tratarse de un efecto adverso desconocido para la trimetazidina y no existir ninguna notificación en FEDRA, se contactó con la red de Centros de Farmacovigilancia del SEFV, recogándose posteriormente dos casos en la Comunidad de Castilla y León y un nuevo caso en la CAPV. Además, se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos del Centro de la OMS en Uppsala existiendo 3 casos (2 coreoatetosis, 1 parkinsonismo). Ante la posibilidad de encontrarse ante una señal se calculó el ROR y PRR de parkinsonismo-trimetazidina frente al resto de fármacos en FEDRA.

RESULTADOS. Todos los pacientes eran de edad avanzada (79 ± 7 años) y recibían 60 mg/día de trimetazidina (excepto uno, 40mg/día); tras su supresión los signos parkinsonianos desaparecieron en todos los pacientes (evolución desconocida en uno). En cuatro pacientes existía la toma concomitante de clorazepato, verapamilo, sertralina, venlafaxina, respectivamente, fármacos que se han descrito capaces también de inducir este efecto secundario. Además, un paciente había presentado parkinsonismo por sulpirida 3 años antes. Los otros pacientes no tenían antecedentes que los hiciera más propensos, ni ninguno de ellos ha tenido en el seguimiento posterior un parkinsonismo de cualquier otro origen. En cuanto al mecanismo de producción, la trimetazidina posee un anillo piperazínico como algunos compuestos antidopaminérgicos (flunarizina, cinarizina, tietilperazina), lo cual puede explicar este trastorno extrapiramidal. La trimetazidina parece tener menos potencia antidopaminérgica que la cinarizina, y muchos de estos enfermos tienen un parkinsonismo leve que desaparece pronto tras la supresión, lo que puede hacer que pase desapercibido para los médicos. El cálculo de la ROR: 19,5 (10,0-37,9), PRR: 17,2 (8,9-33,6) y Chi^2 : 151,9, confirmó que la asociación parkinsonismo-trimetazidina reunía criterios de señal ($\text{PRR} \geq 2$; $\text{Chi}^2 \geq 4$ y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de la ROR > 1). En FEDRA hay 719 notificaciones de Parkinsonismo, siendo dos fármacos con estructura piperazínica, tietilperazina (110 casos, 14%) y cinarizina (92 casos, 12%), los que encabezan la lista, encontrándose representados la mayoría de antipsicóticos.

CONCLUSIONES. La posibilidad de asociación de parkinsonismo con trimetazidina debe llevar a la revisión del balance beneficio-riesgo del fármaco, cuyas indicaciones actuales son amplias.