

1. Resultados del Programa de Notificación Espontánea en la Comunidad de Madrid durante el año 2001

Entre el 1 de Diciembre de 2000 y el 31 de Noviembre de 2001 el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha recibido 460 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), teniendo que anular 4 por información insuficiente. Proceden de 225 notificadores, de los que no habían notificado previamente al Centro 160 (71%). Los médicos que ejercen en atención primaria (AP) son responsables de 259 (56%) notificaciones, los especialistas de 76 (17%), los médicos con ejercicio privado de 67 (15%), los farmacéuticos de las oficinas de farmacia de 52 (11%) y los farmacéuticos de hospital de 31 (7%).

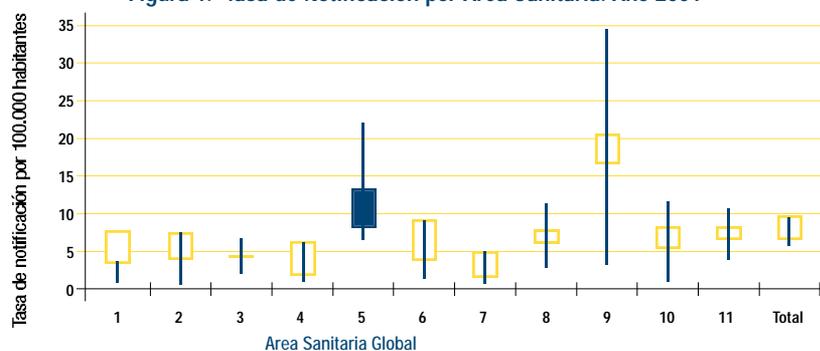
Este año se ha producido una importante incorporación de pediatras y de diplomados en enfermería al Programa, en especial de responsables de vacunación. Desde Enero de 1995 los pediatras han sido responsables de 181 notificaciones de RAM, 49 (27%) se han recibido en el año 2001, en el mismo periodo los enfermeros han sido responsables de 67, de las cuales 41 (61%) se han recibido en el año 2001.

Se ha producido un incremento de la tasa de notificación, en comparación con la media de la tasa anual de notificación desde el inicio del Programa. Este incremento se observa en 10 de las 11 áreas sanitarias, aunque el área 9 sigue siendo la que más notifica (Fig. 1). En el año 2001 el Centro ha recibido 94 notificaciones procedentes de hospital, ello supone el 15% de las 641 notificaciones

procedentes de hospital en el periodo 1995-2001. El Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha incorporado el 9% de las tarjetas amarillas procedentes de hospital registradas en la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas (FEDRA) en el periodo 1995-2001, cuando sería esperable, por población, incorporar cerca del 13%. El Centro recibe notificaciones fundamentalmente de los hospitales Severo Ochoa, La Paz, Móstoles, Alcorcón y de la Fundación Jiménez Díaz. El número de notificaciones recibidas en el año 2001 que cumplían criterios de gravedad de la Unión Europea es de 158. Este criterio de gravedad incluye que la RAM haya causado la muerte del paciente o puesto en peligro su vida, haya sido la causa de su ingreso en un hospital o lo haya prolongado, haya dejado secuelas incapacitantes o sea una malformación congénita o que aunque no cumpla ninguno de los criterios anteriores se le considere una RAM médicamente importante. Entre 1995 y 2001 Madrid ha incorporado el 15% de las tarjetas amarillas de FEDRA con estas características, 2 puntos porcentuales por encima de lo esperado para su población.

En 92 notificaciones registradas en el Centro en el año 2001 era poco o nada conocido que los fármacos administrados pudieran causar la RAM. En el periodo 1995-2001 Madrid ha incorporado el 14% de las tarjetas amarillas que en FEDRA cumplen estos requisitos.

Figura 1. Tasa de Notificación por Área Sanitaria. Año 2001



Mínimo y máximo de notificación desde 1993 a 2001. La longitud de los rectángulos representa la diferencia entre la tasa media de notificación de cada área y la tasa de notificación de 2001. En blanco cuando la tasa de 2001 es superior a la media y en negro cuando la tasa de 2001 es inferior a la media.

Índice

1. Resultados del programa de notificación espontánea en la Comunidad de Madrid durante el año 2001.
2. La seguridad de los medicamentos gestionada con OMI-AP.
3. Reacciones adversas locales importantes notificadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid después de la vacunación de difteria, tétanos y pertussis acelular.
4. Noticias sobre Seguridad de los Medicamentos
 - 4.1. Nimesulida (Guaxan[®], Antifloxil[®]): Suspensión cautelar de comercialización.
 - 4.2. Tetrabamato (Sevrium[®]): Próxima retirada del mercado. Disponible en farmacias hasta el 31 de julio de 2002, sólo para finalizar tratamientos en curso.
 - 4.3. Tolerancia, dependencia y síndrome de retirada con Zolpidem. (Inclusión en la lista de sustancias y productos psicotropos).
5. Reacciones adversas asociadas a moxifloxacino

Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Servicio de Ordenación y Asistencia Farmacéutica
C/ O' Donnell, 50 1ª Planta 28009 Madrid
Tfno. 91 586 76 91/40 • Fax 91 586 76 75
Correo Electrónico cfv.cm@comadrid.es

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad y otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

En el año 2001 se incorporaron a FEDRA 616 notificaciones. En 176 (29%) alguno de los fármacos sospechosos de producir la reacción estaba comercializado con posterioridad al año 1996. Eran graves y además poco o nada conocidas 75 (12%), de ellas 22 incluían como sospechosos medicamentos comercializados después de 1996 (Tabla 1). ■

Tabla 1. Notificaciones de reacciones adversas graves, según criterios de la Unión Europea, poco o nada conocidas, asociadas a fármacos comercializados después de 1996.

Fármacos	Reacción	C.P.	Otros fármacos sospechosos
Antígeno polisacárido meningococo grupo C	Inflamación zona de inyección, con lesiones vesiculares	P	NO
Antígeno polisacárido meningococo grupo C	Púrpura en MMII, dolor abdominal	D	NO
Bupropion	Coordinación anormal, temblor en MMSS e II	P	NO
Bupropion	Vasculitis MMSS y MMII	D	NO
Bupropion	Acúfenos, audición disminuida	D	NO
Celecoxib	Hepatitis, ictericia	P	NO
Celecoxib	Taquicardia supraventricular paroxística con clínica de angor	D	NO
Celecoxib, lercanidipina	Hemorragia gastrointestinal	D	triamcinolona
Celecoxib	Dolor lumbar, disuria, malestar vaginal	D	NO
Latanoprost	Taquicardia, tos, infección tuberculosa	D	NO
Latanoprost	Aborto	D	NO
Levofloxacino	Fibromialgia	D	NO
Levonorgestrel	Neumonía, fiebre, faringitis, disfagia, agranulocitosis, artropatía, erupción eritematosa	D	eritromicina
Montelukast	Ginecomastia	D	NO
Montelukast	Clínica compatible con efecto Antabús	D	NO
Moxifloxacino	Muerte súbita	D	NO
Risedronato	Broncoespasmo paradójico	D	NO
Risedronato	Broncoespasmo, empeoramiento	P	NO
Rofecoxib	Insuficiencia cardíaca, función renal empeorada	P	NO
Rofecoxib	Insuficiencia renal aguda, bradicardia, cromatopsia, náuseas, niveles de digoxina aumentados.	D	NO
Rofecoxib	Meningitis	D	NO
Zafirlukast	Cuadro sensitivo hemicuerpo izdo, cefalea	D	NO

Fármacos: Fármacos comercializados después de 1996 que aparecen como sospechosos en la notificación. Otros fármacos sospechosos: Fármacos comercializados antes de 1997 que también aparecen como sospechosos en la notificación. CP: Conocimiento previo de la asociación entre la reacción adversa y el/los fármacos que aparece en la primera columna, D cuando no aparece la RAM descrita en la información del producto, P cuando hay casos aislados comunicados o publicados.

■ 2. La seguridad de los medicamentos gestionada con OMI-AP

El Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid recibe desde el año 2000 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) desde atención primaria (AP) en un formulario diferente a la Tarjeta Amarilla. Este documento se imprime directamente desde los ordenadores de las consultas de AP que tienen la aplicación informática OMI-AP, utilizando el módulo de generación de RAM. El trabajo realizado durante estos dos últimos años para adecuar la aplicación OMI-AP a las necesidades de la notificación de RAM nos ha permitido profundizar en las posibilidades de OMI-AP en la gestión de la seguridad de los medicamentos. Este artículo pretende

ayudar a los usuarios de esta aplicación y facilitarles su colaboración con el Centro de Farmacovigilancia.

El Proceso de la Farmacovigilancia

El Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM se fundamenta en cuatro pilares básicos.

- Un médico incluye en su juicio clínico a alguno de los medicamentos que toma un paciente como posible causa del Episodio que está evaluando y descarta, con los medios a su alcance, otras posibles causas alternativas.

- En una segunda fase el médico valora si esta sospecha de RAM debe ser notificada a su Centro de Farmacovigilancia, porque la RAM es médicamente importante, porque el medicamento sospechoso lleva poco tiempo en el mercado o porque la RAM no aparece descrita en la información (ficha técnica) del medicamento sospechoso de haberla producido.
- A partir de su recepción en el Centro de Farmacovigilancia la notificación recibida debe convertirse en información objetiva, para ello se utilizan unos procedimientos estándares y se incorpora en la base de datos de reacciones adversas a

medicamentos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), lo que permitirá análisis independientes posteriores.

- El último punto de este proceso y objetivo principal del Programa, consiste en decidir si esta notificación forma parte de una alerta de seguridad, para lo que los técnicos del Sistema deben analizar de forma global la información recogida en FEDRA, junto al resto de información disponible sobre la seguridad de ese medicamento.

El proceso de notificación con OMI-AP

Como todo en OMI-AP, el proceso de notificación comienza con la generación de un "Episodio", el que corresponde al código CIAP A85. De forma automática el programa avisa si se quiere notificar la RAM. Es en este momento cuando hay que decidir si es preferible esperar la evolución del cuadro o la recepción de pruebas complementarias para notificar la sospecha de RAM o si, aunque la información disponible se considera suficiente, no se va a notificar al Centro porque se trata de una RAM perfectamente descrita y leve con un fármaco que lleva mucho tiempo en el mercado. Si no se ha notificado, cuando se cierre el episodio, de nuevo el programa recordará si se quiere notificar la RAM y el proceso será similar.

El programa genera de forma automática la mayor parte de la información de la notificación, lógicamente siempre que esté en la historia del paciente. De forma automática cumplimenta el nombre y apellidos del paciente, la edad, calculada sobre la fecha de nacimiento, el sexo, los antecedentes previos de Episodios de RAM, codificados en la historia como A85, la medicación prescrita en los últimos 3 meses y los Episodios vinculados a cada prescripción. También de forma automática vuelca las observaciones del episodio A85 que ha disparado la notificación, los datos del notificador, que corresponden al código con el que se ha accedido a la historia del paciente y los datos del Centro de Salud. En

el formulario aparece el último peso que se haya registrado en la historia, pero hay que teclearlo de nuevo.

La fecha de inicio del Episodio que figura en OMI-AP es la de apertura del Episodio, debe pues modificarse siempre, para incluir la fecha real de inicio de los síntomas. A continuación el programa solicita que se cumplimente el fármaco sospechoso, apareciendo un desplegable que permite seleccionar entre los fármacos prescritos. Si se selecciona uno de ellos, automáticamente cargará el Episodio vinculado como motivo de la prescripción, la dosis y vía de administración y la fecha de inicio de la prescripción. Debe cumplimentarse de forma manual la fecha de finalización del medicamento si la prescripción no se cerró en la historia del paciente.

Debe tenerse en cuenta, para quien vincula las prescripciones a Episodios que no se corresponden con el motivo de la prescripción, que generará motivos de prescripción erróneos y de igual manera, para quien duplica prescripciones en vez de generar recetas a partir de la prescripción original, las fechas de inicio del medicamento también serán erróneas. Por lo tanto una buena gestión de la historia clínica del paciente garantiza la calidad de la notificación y su adecuada evaluación por los técnicos del Centro.

El programa permite incluir como sospechosa de la RAM medicación que no haya sido prescrita desde la consulta incluso aunque no esté incluida en el Nomenclator, en este último caso deberá ser tecleada de forma completa y en ambos casos deberá incluirse las fechas de inicio y final de la medicación.

La notificación puede ser modificada, añadiendo información adicional a la que ya contenía el episodio, pero si lo que se quiere modificar está vinculado a la propia historia del paciente, fármacos concomitantes, peso, antecedentes de RAM, motivos de las distintas prescripciones, los cambios deben realizarse en la propia historia del paciente.

Una vez finalizado el proceso de cumplimentación se puede dar la orden de

impresión en cualquier momento. Una vez impreso el documento debe ser revisado, por si contiene alguna información inexacta y firmado por quien se responsabilice de la notificación. El formato de impresión se ajusta al tamaño de una Tarjeta Amarilla y está pensado para que se introduzca en la misma, de esta manera puede aprovecharse el sistema de autopegado y el de envío al apartado de correos con franqueo en destino. Notificar con OMI-AP representa un ahorro de tiempo para quien está familiarizado con el manejo de la aplicación, pero para que este ahorro de tiempo se produzca lo más importante es haber gestionado bien el episodio.

Ejemplo

Supongamos que un paciente acude a consulta porque tiene cierto malestar abdominal y en la exploración nos parece que tiene ictericia subconjuntival, abrimos entonces un Episodio de hepatitis, introducimos la fecha de inicio de episodio, la que según el paciente comenzaron las molestias, describimos el cuadro clínico y la exploración, pedimos la bioquímica y serología y, por si acaso, retiramos los medicamentos no imprescindibles (lo más correcto sería cerrar la prescripción en OMI-AP y cumplimentar el motivo del cierre). En la siguiente consulta el paciente nos cuenta que ya se encuentra bien, le exploramos y todo es normal, vemos su bioquímica y anotamos que tenía un aumento de GPT de 5 veces por encima del valor normal, con una fosfatasa alcalina normal, una bilirrubina total elevada y tiempo de protrombina normal, con una serología para virus A, B y C negativa. Pensamos que el paciente ha tenido una lesión hepatocelular moderada, no causada por los virus más frecuentes, que ha mejorado clínicamente al retirar el medicamento, así que juzgamos que lo más probable es que el medicamento haya sido la causa de la hepatitis, aunque no esté descrito hepatitis con este medicamento, y pensamos también que es más prudente no volver a exponer a este

paciente a dicho medicamento. Abrimos el episodio de RAM, y decidimos el orden en que queremos que se agrupen los episodios. Del episodio de RAM cuelga el de hepatitis o del episodio de hepatitis colgará el de RAM. No notificamos aún, porque pedimos una nueva bioquímica para confirmar la recuperación del cuadro, reajustamos el tratamiento en función de lo que ahora sabemos y al hacer las recetas observamos que en el recuadro de Alergias, en la esquina superior derecha, ya aparece la RAM al medicamento que hemos considerado sospechoso. Citamos al paciente para cuando estén los resultados. En la siguiente consulta el paciente sigue asintomático, sus otras patologías con la nueva medicación están controladas y la bioquímica se ha normalizado así que decidimos cerrar el episodio de RAM y el de hepatitis, la fecha de fin de episodio puede ser la de la última analítica. Al cerrar el episodio A85 OMI-AP nos recordará si queremos notificar, y no tendremos que añadir información porque ya está registrada toda la que se necesita, dispuesta para su impresión y firma.

Conclusiones

Por lo tanto una gestión adecuada de la seguridad de los medicamentos con OMI-AP beneficiará al paciente, evitando exposiciones innecesarias a medicamentos que se consideren de riesgo en él, ayudará a los médicos que trabajen con la historia clínica del paciente a tomar decisiones terapéuticas y diagnósticas y les facilitará la labor de notificación.

Pero además los episodios de RAM son guardados en la base del Centro de Salud, por lo que el Programa también permitirá el análisis retrospectivo de las sospechas de RAM codificadas en cada Centro de Salud. La posibilidad de detectar precozmente problemas de seguridad de los medicamentos depende no sólo del número de notificaciones, sino que también influye la calidad de la información contenida en las mismas. En este sentido esperamos que la notificación con OMI-AP contribuya a mejorar la calidad y precisión de la información recogida en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. ■

3. Reacciones adversas locales importantes notificadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid después de la vacunación con difteria, tétanos y pertussis acelular

Desde Agosto de 1999 dentro del calendario de vacunas infantiles de la Comunidad de Madrid a los 2,4,6 y 18 meses de edad se utiliza la vacuna combinada de tétanos, difteria y pertussis acelular (DTPa), junto al polisacárido capsular purificado de *Haemophilus influenzae* tipo B. Desde febrero de 2001 hemos detectado un importante incremento del número de notificaciones al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid de reacciones adversas (RAM) locales importantes con esta vacuna, fundamentalmente en la dosis administrada a los 18 meses (Tabla 1). Este incremento no se ha observado en la Comunidad de

Reacciones Adversas de otros países. De las 331 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con vacunas que contienen DTPa recibidas entre noviembre de 1997 a junio de 2001 en Australia, 103 describen reacciones en el lugar de inyección en niños de 18 meses de edad o mayores frente a sólo 37 en niños menores. De las 103 reacciones locales en niños mayores, en 48 se describe inflamación extensa del miembro o incluyen medidas del área de inflamación superiores a 10 cm en alguna de sus dimensiones¹.

La frecuencia estimada de inflamación local importante con las dosis sucesivas de

Tabla 1.- Distribución del número de notificaciones de RAM locales, por edad y número de dosis administradas de vacuna combinada DTPa más polisacárido capsular purificado de *Haemophilus influenzae* tipo B. Años 2000 y 2001.

Edad	Año 2000	Año 2001
	Nº dosis (nº R.A.M.)	Nº dosis (nº R.A.M.)
2 M	50.843	56.688
4 M	49.676	55.298
6 M	49.690 (1)	57.245
18 M	44.646	49.700 (16)
TOTAL	194.855 (1)	218.931(16)

Madrid en la notificación de reacciones adversas con otras vacunas.

No se explica por un conjunto de casos en un único centro o área geográfica, ya que están implicados más de 6 centros diferentes, áreas urbanas y no urbanas y distintas áreas sanitarias. Tampoco se explica por un problema de lote porque se han notificado reacciones con más de 5 lotes diferentes.

Este predominio de reacciones locales importantes en las sucesivas dosis de recuerdo con la vacuna DTPa ha sido también detectado en los Sistemas de Notificación Espontánea de Sospechas de

recuerdo de DTPa es cercana al 2%², este dato está peor documentado en el caso de la DTP completa, aunque en un estudio encontraron frecuencias también cercanas al 2%³. ■

Bibliografía

1. Anon. Extensive limb swelling and DTPa booster doses. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2001; 20(3):10.
2. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000; 105:e1-e5.
3. Miller E, Rush M, Ashworth LAE et al. Antibody responses and reactions to the whole cell pertussis component of a combined diphtheria/tetanus/pertussis vaccine given at school entry. *Vaccine* 1995; 13:1183-86.

■ 4. Noticias sobre Seguridad de los Medicamentos

4.1 Nimesulida (Guaxan[®], Antifloxil[®]): Suspensión Cautelar de Comercialización (3 de mayo de 2002)

Nimesulida –un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) e inhibidor preferente de la isoenzima COX-2– es el principio activo de las especialidades farmacéuticas Antifloxil[®] y Guaxan[®]; ambas se autorizaron en nuestro país en 1996 para las indicaciones *de tratamiento sintomático de la artropatía degenerativa (artrosis), tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos agudos de diversas etiologías, tales como postoperatorio y traumatismos musculoesqueléticos. Dismenorrea primaria y como antipirético.*

En 1999, a raíz de la descripción de los primeros casos de hepatotoxicidad asociados a nimesulida, se modificó la ficha técnica del producto para advertir del riesgo detectado y de la necesidad de suspender el tratamiento si las pruebas de laboratorio revelaban una alteración hepática.

En marzo de este año un Estado Miembro de la Unión Europea –Finlandia– ha suspendido la comercialización de nimesulida debido a los casos graves de hepatotoxicidad comunicados hasta la fecha con el uso del producto; de forma simultánea, ha solicitado un arbitraje del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, donde están representados todos los Estados Miembros. Ello significa que en un futuro se dispondrá de una decisión –vinculante para todo el territorio de la Unión– sobre si el balance beneficio-riesgo del medicamento justifica su permanencia en el mercado y, en su caso, en qué condiciones.

A raíz de la decisión de Finlandia, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano –órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento– ha reevaluado el perfil de seguridad de nimesulida. La conclusión del Comité es que el uso de nimesulida se asocia a un mayor riesgo (en términos de frecuencia y gravedad) de inducir lesiones hepáticas, en comparación con otros AINE; el mecanismo de producción

de estas reacciones parece ser de tipo idiosincrásico, no ligado a la dosis, y por tanto difícilmente predecible; por otra parte, la evidencia científica disponible no muestra que nimesulida pueda ser considerado un AINE con un menor potencial de producir hemorragias y perforaciones gastrointestinales. Basándose en todo lo anterior, el Comité ha recomendado a la Agencia que suspenda de forma temporal la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España que incluyen en su composición a la nimesulida, hasta que el CPMP se pronuncie al respecto.

Atendiendo a esta recomendación, **la Agencia Española del Medicamento ha hecho efectiva, con fecha de 3 de mayo de 2002, la suspensión cautelar de la comercialización de las especialidades farmacéuticas Antifloxil[®] y Guaxan[®].**

Con objeto de llevar a cabo la presente medida, se dictan las siguientes instrucciones:

Los tratamientos con Antifloxil[®]/Guaxan[®] actualmente en curso deberán ser interrumpidos. El médico al cargo del paciente decidirá si es necesaria su sustitución por otro tratamiento. Las oficinas de farmacia procederán a devolver las unidades de producto sobrante al Laboratorio titular a través de los canales habituales.

4.2 Tetrabamato (Sevrium[®]): PRÓXIMA RETIRADA DEL MERCADO. Disponible en farmacias hasta el 31 de Julio de 2002, sólo para finalizar tratamientos en curso (3 de mayo de 2002)

Sevrium[®] es una especialidad farmacéutica cuyo principio activo –tetrabamato– está constituido por la asociación de fenobarbital y dos carbamatos: febarbamato y difebarbamato. El producto se autorizó en España en 1981 para su uso en tratamientos de desintoxicación, fundamentalmente alcohólica, con una duración máxima de tratamiento de cuatro semanas.

Recientemente el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano –órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento– ha reevaluado el perfil de seguridad del tetrabamato, a la vista de los casos de toxicidad hepática y cutánea comunicados al Sistema Español de Farmacovigilancia y a otros Sistemas de Farmacovigilancia de diferentes países; la conclusión del Comité es que el balance beneficio-riesgo de tetrabamato es desfavorable en las condiciones de uso autorizadas; por ello, y teniendo en cuenta que se dispone de otras alternativas terapéuticas de similar o mayor eficacia para el tratamiento de la desintoxicación alcohólica, el Comité ha recomendado a la Agencia que suspenda de forma definitiva la autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica Sevrium[®].

Atendiendo a esta recomendación, **la Agencia Española del Medicamento ha iniciado el procedimiento de revocación de la autorización otorgada en su día a Sevrium[®]. Para facilitar la finalización de los tratamientos de desintoxicación actualmente en curso se ha previsto que el medicamento continúe estando disponible en las farmacias hasta la fecha límite del 31 de julio de 2002.**

La finalización de los tratamientos con Sevrium[®] debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta de actuación:

A partir del 3 de mayo de 2002 no deben iniciarse nuevos tratamientos con Sevrium[®] sólo puede prescribirse –y dispensarse– el medicamento para pacientes que estuvieran ya en tratamiento.

Los médicos deben avisar a los pacientes de que se va a proceder a la finalización del tratamiento (y en su caso a su sustitución por otro fármaco).

En ningún caso deberá un paciente por su propia iniciativa suspender el tratamiento o disminuir la dosis, ya que esto puede entrañar riesgos si no se hace bajo la supervisión de un médico.

A partir del 1 de agosto de 2002, las oficinas de farmacia procederán a devolver las unidades de producto sobrante al Laboratorio titular a través de los canales habituales. ■

4.3 Tolerancia, dependencia y síndrome de retirada con Zolpidem (Inclusión en la lista de sustancias y productos psicotropos)

El Zolpidem es una imidazopiridina del grupo de las benzodiazepinas y similares, estructuralmente no relacionado con las benzodiazepinas. En España se aprobó su comercialización en 1990 para el tratamiento, a corto plazo, del insomnio. Desde el 7 de Marzo de 2002 está incluido en la lista IV del anexo I del Real Decreto 2829/1977 de 6 de octubre, de sustancias psicotrópicas¹.

La dosis diaria recomendada es de 10 mg antes de acostarse, debiéndose reducir a 5 mg al día en pacientes ancianos, debilitados o con insuficiencia renal. La duración máxima del tratamiento, incluyendo el periodo de disminución de dosis, no debe exceder de cuatro semanas. Puede ser útil informar al paciente, cuando comience el tratamiento, de que éste será de una duración limitada y explicar con precisión cómo se disminuirá progresivamente la

dosis. Además es importante advertir al paciente de la posibilidad de fenómenos de rebote, minimizando por lo tanto la ansiedad sobre tales síntomas si aparecen mientras el producto esté siendo suspendido².

En Alemania en 1999 las Autoridades Sanitarias advirtieron sobre el potencial riesgo de dependencia con zolpidem y zopiclona, en pacientes con historia de dependencia a benzodiazepinas. Su Sistema de Farmacovigilancia había recibido 28 casos de dependencia, 16 de síndrome de retirada y 9 de abuso, sobre una prescripción anual de 41 millones de dosis diarias definidas (DDDs) de zolpidem.

Además de los casos alemanes, en Uppsala, el Programa Internacional de Monitorización de Fármacos tenía recogidos otros 13 casos de abuso, 71 de dependencia y 36 de retirada asociados a zolpidem³.

La Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas recomendó en Marzo de 2001 que zolpidem se incluyera en la Lista IV de la Convención de Sustancias Psicotrópicas de 1971 motivo por el que se ha procedido a modificar el anexo I del Real

Decreto 2829/1977, de 6 de octubre.

El Sistema Español de Farmacovigilancia tiene recogidos 2 casos de síndrome de retirada con convulsiones y 6 casos de dependencia, llegando los pacientes a tomar, en algunos de los casos notificados, dosis diarias superiores a un gramo de zolpidem. En España, en el año 2001 se prescribieron 66 millones de DDDs de zolpidem.

Los fenómenos de tolerancia, dependencia y síndrome de retirada son reacciones adversas a medicamentos que pueden producirse con un gran número de fármacos, no todos del grupo de los narcóticos o de los psicotropos y por lo tanto cuadros clínicos susceptibles de ser comunicados al Centro de Farmacovigilancia. ■

Bibliografía

- 1.- Boletín Oficial del Estado nº 56. Miércoles 6 de Marzo de 2002 pag 9119.
- 2.- Información del Producto Stilnox® y Dalparam®. Vademécum Internacional. Edición 2001 ©
- 3.- Anon. Zolpidem and zopiclone dependence. WHO Drug Information 1999; 13(2):92

■ 5. Reacciones adversas asociadas a moxifloxacin

El moxifloxacin es un antibiótico del grupo de las quinolonas, comercializado en España desde finales de 1999 para el tratamiento de infecciones respiratorias, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, excepto neumonía grave y sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada), causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacin, teniendo en consideración las directrices locales oficiales respecto a la resistencia antibacteriana y al uso adecuado de agentes antibacterianos. La dosis diaria recomendada es de 400 mg y la duración del tratamiento dependerá del tipo de infección¹. Durante el año 2001 se prescribieron poco más de 3 millones de DDDs de moxifloxacin en España, el 4% en la Comunidad de Madrid.

Las quinolonas comparten algunas reacciones adversas, aunque la incidencia parece variar entre los distintos fármacos del grupo, tal es el caso de las convulsiones, las alteraciones articulares y de los tendones y su potencial arritmogénico².

El moxifloxacin está contraindicado, entre otros, en pacientes con prolongación del QT congénita o adquirida y documentada, alteraciones electrolíticas, particularmente en hipocaliemia, bradicardia clínicamente relevante, insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda o en pacientes con historial previo de arritmias sintomáticas. Además no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT, en particular los agentes antiarrítmicos de las clases Ia y III. En el caso de aparecer signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con moxifloxacin, el tratamiento deberá abandonarse y deberá realizarse un ECG¹.

Desde su comercialización hasta el 8 de abril de 2002 la base de datos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) tiene recogidas 263 notificaciones, excluidas las procedentes de ensayos clínicos o estudios observacionales, en las

Tabla 1. Distribución de las notificaciones de sospechas de RAM asociadas a moxifloxacin según órganos o sistemas afectados.

Órgano o sistema	N(%)
Gastrointestinal	110 (41,8)
Trastornos generales	77 (29,3)
S. Nervioso	72 (27,4)
Piel y anejos	49 (18,6)
Psiquiátricos	29 (11,0)
Cardiovascular	24 (9,1)
Sentidos especiales	22 (8,4)
S. Nervioso autónomo	21 (8,0)
Respiratorio	20 (7,6)
Musculoesquelético	16 (6,1)
Higado	5 (1,9)
Hematológico	5 (1,9)
Genito-urinario	4 (1,5)
Mecanismo de defensa	3 (1,1)
Endocrino-metabólico	1 (0,4)

En una notificación puede estar afectado más de un órgano

que moxifloxacino es uno de los fármacos sospechoso de producir la reacción adversa. Se han notificado reacciones adversas en pacientes con edades comprendidas entre 19 y 98 años, la mitad con más de 64 años, el 63% en mujeres. La reacción fue causa de ingreso hospitalario en 22 pacientes y en uno más prolongó el mismo. Cuatro pacientes fallecieron, en uno de ellos, una muerte súbita, se consideró que la causa del fallecimiento fue la reacción adversa. En la tabla 1 aparece descrito el número de notificaciones en las que está alterado cada órgano o sistema junto al porcentaje respecto al total de notificaciones con moxifloxacino y en la tabla 2 el número de notificaciones en las que se describe cada síntoma o signo. En 222, el 84% de las notificaciones, la reacción adversa constaba en la información del producto.

Recientemente se ha publicado la frecuencia de notificación de la arritmia ventricular denominada Torsades de Pointes a las cinco quinolonas comercializadas en los Estados Unidos de América. Utilizando como numerador el número de casos individuales (excluidos duplicados y casos no estadounidenses) codificados como Torsades de Pointes, notificados como sospecha de reacción adversa a ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino o moxifloxacino. El denominador es el número de prescripciones, estimado a partir de los datos de prescripción, con extrapolación para los meses en los que no se dispone de datos de prescripción y la utilización de la información procedente de una encuesta en farmacias comunitarias para los datos de utilización, el análisis se realizó a los 16 meses de comercializarse moxifloxacino y gatifloxacino. La frecuencia estimada de notificación de casos norteamericanos de Torsades de Pointes por 10 millones de prescripciones y el intervalo de confianza del 95%, entre el 1 de enero de 1996 y el 2 de mayo de 2001 es para ciprofloxacino de 0,3 (0,0 a 1,1), para ofloxacino de 2,1 (0,3 a 7,6), para levofloxacino de 5,4 (2,9 a 9,3), para gatifloxacino de 27 (12 a 53) y para moxifloxacino de 0 (0 a 26)³.

La interpretación de los datos procedentes de notificación espontánea debe hacerse en el contexto del consumo y años de comercialización de cada uno de los

Tabla 2.- Descripción de los síntomas y signos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a moxifloxacino, ordenados por frecuencia de notificación.

Síntoma/signo	N	Síntoma/signo	N	Síntoma/signo	N
Diarrea	41	Estomatitis	3	Depresión	1
Malestar general	35	Hepatitis	3	Bloqueo cardiaco	1
Mareo	34	Hipertensión	3	Caída brusca	1
Vómitos	34	Fiebre	3	Calambres en EEII	1
Nauseas	29	Broncoespasmo	3	Cianosis	1
Abdomen, dolor	26	Candidiasis	3	Deshidratación	1
Temblor	19	Ictericia	3	Púrpura trombocitopénica	1
Ansiedad, nerviosismo	16	Diarrea sanguinolenta	3	Fotopsia	1
Visión anormal	15	Mialgia	3	Ojos, dolor	1
Astenia	14	Muerte	3	Palidez	1
Cefalea	14	Abdomen distendido	3	Pancreatitis	1
Erupción cutánea	14	Parestesia	3	Pierna, dolor	1
Disnea	14	Bradycardia	3	Miopatía	1
Urticaria	12	Edema bucal	3	Prurito genital	1
Prurito	11	Angioedema	3	Infarto de miocardio	1
Taquicardia	10	Dolor esquelético	3	QT alargado	1
Sudoración aumentada	9	Disfagia	3	Sudoración, cambio de color	1
Alergia	8	Conjuntivitis	2	Tenismo	1
Tórax, dolor	7	Fibrilación ventricular	2	Uremia	1
Sueño, trastorno	7	Diplopia	2	Vaginitis	1
Sequedad de boca	7	Edema de laringe	2	Vesícula biliar, trastorno	1
Edema facial	6	Ataxia	2	Pigmentación anormal	1
Síncope	6	Vasculitis	2	Función renal alterada	1
Dispepsia	6	Gusto, alteración	2	Encefalopatía	1
Vasodilatación	6	Tendinitis	2	Enfermedad, empeoramiento	1
Vértigo	6	Hígado, función alterada	2	Enteritis	1
Hipotensión	5	Lengua, trastorno	2	Erupción ampollosa	1
Púrpura	5	Sofocos	2	Escalofríos	1
Alucinaciones	5	Anestesia bucal	2	Muerte súbita	1
Habla, trastorno	5	Anorexia	2	Extrapiramidal, trastorno	1
Sudoración fría	5	Arritmia	2	S de Stevens-Johnson-	1
Flatulencia	4	Infección respiratoria alta	2	Gastritis	1
Debilidad muscular	4	Ahogo	1	Glomerulonefritis	1
Confusión	4	Amilasas aumentadas	1	Agranulocitosis	1
Fatiga	4	Artropatía	1	Heces, cambio de color	1
Edema	4	Derrame pleural	1	Hemorragia GI	1
Artralgia	4	Colitis	1	Hipertonía	1
Shock anafiláctico	4	Dermatitis fúngica	1	Esófago, enfermedades	1

En una notificación puede aparecer más de un síntoma o signo.

medicamentos que se comparan y del tipo de reacción adversa que se evalúa. Debe recordarse que son sospechas de reacciones adversas, debe tenerse en cuenta si el análisis se realiza con fármacos recién comercializados o con fármacos antiguos, siendo habitual,

aunque se trate de una reacción adversa grave, que tienda a notificarse más con fármacos nuevos que con fármacos que llevan mucho tiempo en el mercado. También es importante considerar que en los últimos años se ha producido un incremento progresivo de la preocupación

por el potencial arritmogénico de los fármacos, en especial de los antibióticos del grupo de las quinolonas y de los macrólidos, lo que dificulta comparar la frecuencia de notificación en periodos análogos de comercialización de estos fármacos si la diferencia entre estos periodos es importante. Por último es necesario tener en cuenta que aunque sean fármacos del mismo grupo no se utilizan en las mismas indicaciones ni en pacientes con características similares. Aún con estas deficiencias, la notificación

espontánea de sospechas de reacciones adversas es el método más eficiente para generar alertas sobre problemas de seguridad de los medicamentos, como ya se ha demostrado en repetidas ocasiones, entre ellas y recientemente con otras dos quinolonas, el trovafloxacin que fue retirado por problemas hepáticos graves y el grepafloxacin, cuya comercialización se suspendió por su potencial riesgo arritmogénico. Esto es de especial relevancia en los primeros años de comercialización de los

medicamentos, situación en la que se encuentran actualmente en España dos quinolonas, el moxifloxacin y el levofloxacin. ■

Bibliografía

- 1.- Información de Actira®, Proflox® y Octegra®. Vademécum Internacional. Edición 2001 ©.
- 2.- Reacciones adversas comunes al grupo Quinolonas. Revisión de las notificaciones espontáneas recogidas en FEDRA. Boletín R.A.M 1998; 6(1):1-6.
- 3.- Frothingham R. Rates of Torsades de Pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin. Pharmacotherapy 2001; 21(12):1468-72.

Reacciones adversas que deben ser notificadas

- Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.
- 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 el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

Comité de Redacción

Dra. Carmen Esteban Calvo
Dra. Carmen Ibáñez Ruiz

Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid

A.J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz)
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área)
C. Esteban Calvo (Farmacólogo Clínico. Centro de Farmacovigilancia de Madrid)
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos)
I. Galende Domínguez (Jefe de Servicio de Regulación Sanitaria Consejería de Sanidad)
C. Martínez Garrido (Jefe de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón Y Cajal)
A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz)
J. Frías Iniesta (Jefe de Sección. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital La Paz)