

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Volumen 13 /Nº 2/ agosto 2006

ÍNDICE

1. OMI-AP y notificación de RAM

2. VI Jornadas de Farmacovigilancia

2.1. La prevención del riesgo de los medicamento en ancianos

2.2. La prevención del riesgo en niños

2.3. La prevención de la teratogenia por fármacos

3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

3.1. Uso de lamotrigina durante el embarazo: riesgo de fisuras orales (30 de junio de 2006)

3.2. Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: Ampliación de la indicación para niños y adolescentes (6 de junio de 2006)

OMI-AP y notificación de RAM

1

La progresiva implantación en Atención Primaria (AP) de la aplicación informática OMI-AP ha tenido como consecuencia un incremento progresivo de su uso para la notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) y actualmente se utiliza en casi la mitad de las notificaciones recibidas desde la AP del Servicio Madrileño de Salud.

En el Boletín RAM 2002 vol 9 nº 1 se revisó esta utilidad informática. Desde entonces el gestor de notificación de RAM no ha sido mejorado, por lo que se siguen recibiendo notificaciones que reflejan los inconvenientes que presenta esta herramienta.

También hemos observado que existen diferencias entre el tipo de sospechas de RAM que se notifican mediante el gestor de OMI-AP y las que se notifican utilizando la Tarjeta Amarilla, incluso cuando el notificador es el mismo profesional. Además, en ocasiones hemos recibido cumplimentada la tarjeta amarilla y el formulario de OMI-AP por el mismo notificador para el mismo caso de sospecha de RAM.

En este artículo vamos a revisar algunos de estos aspectos prácticos de la notificación de sospechas de RAM desde Atención Primaria con OMI-AP.

EL EPISODIO

De todos es conocido que una RAM es un efecto de un medicamento que es nocivo y no deseado y que se produce cuando se utiliza éste a dosis habituales, con fines profilácticos, terapéuticos, diagnósticos o para modificar una función fisiológica. Esta definición incluye pues **cualquier daño producido en un paciente por un medicamento**, excepto cuando el daño es intencionado y con dosis que no son de uso habi-

tual en seres humanos, es decir envenenamiento intencionado o accidental y el resultado de un intento de suicidio utilizando fármacos. Estas situaciones tienen un código diferente en la clasificación CIAP, el A85 para reacción adversa a medicamento a dosis correcta y el A84 para intoxicación, envenenamiento o sobredosisificación.

Un episodio de RAM puede ser un síntoma (vómitos, prurito, cefalea, tos, astenia, ideas de suicidio, alucinaciones...), un signo (alargamiento del QT, hipertensión, edemas, sibilancias...), una alteración de laboratorio (elevación de CK, alteración de enzimas hepáticos, neutropenia...) o una enfermedad o un síndrome (hepatitis, agranulocitosis, hemorragia digestiva, necrosis del maxilar, hiponatremia con o sin síndrome de secreción inadecuada de ADH, depresión, suicidio, infarto agudo de miocardio,...).

Se podría analizar, por ejemplo, si las aproximadamente 600 hemorragias digestivas altas graves por AINEs que se estima se producen en un año en Madrid y las 240 por antiagregantes plaquetarios se están codificando en las historias clínicas de los pacientes como episodios de RAM (código CIAP A85) o sólo como Hematemesis (código CIAP D14) o como Melenas (código CIAP D15). Este problema no sólo afecta a la notificación de sospechas de RAM y como sugerimos en la revisión que realizamos en el 2002 se podría solucionar utilizando la opción "Agrupar episodios".

Si una sospecha de RAM no se codifica como A85, la aplicación no avisa **"Desea informar la RAM ahora"**. También es importante recordar que si, por ejemplo, una hemorragia digestiva por AINEs no se codifica como A85, no quedará registrada



automáticamente en los **antecedentes de RAM y alergias** del paciente y por lo tanto no aparecerá como advertencia cuando se realicen posteriormente nuevas prescripciones.

Esta situación no se suele producir cuando la RAM es de tipo inmediato, cuando es muy conocido que se produce con el medicamento o si el paciente acude cuando ya ha dejado de tomar la medicación y se ha resuelto el cuadro (erupciones cutáneas por betalactámicos, tos por IECAs...). En estos casos, en el mismo momento que se atiende al paciente se abre el episodio y se codifica que es una RAM y el gestor de notificación recuerda que se puede notificar. Esto podría justificar por qué en las RAM que se reciben por OMI-AP predominan las de tipo inmediato y las conocidas, mientras que las que se reciben por Tarjeta Amarilla, aunque procedan de los mismos notificadores, suelen ser de latencia o de evolución más larga, o de un diagnóstico diferencial más complejo.

LA TEMPORALIDAD

En las notificaciones cumplimentadas con OMI-AP predominan las sospechas de RAM en las que figura una fecha de inicio del episodio posterior a la fecha de finalización del medicamento elegido como sospechoso. Ello es debido a que, como ya se ha dicho, suelen ser RAM de latencia corta, en las que el propio paciente piensa que la medicación es la causa, deja de tomarla y acude a la consulta con el cuadro ya resuelto. En ese momento se abre el episodio y se hace la notificación, quedando registrada, por defecto, como **fecha de inicio de la RAM** la fecha de apertura del episodio. Este problema se soluciona si se

cambia la fecha en el gestor de OMI-AP; si no se ha hecho desde el ordenador, se puede corregir a mano sobre la notificación impresa.

De igual forma, en la práctica totalidad de los casos notificados con OMI-AP figura que los pacientes están recuperados cuando se notifica la RAM, a pesar de que en la mayoría de las notificaciones no está cumplimentada la **fecha de final del episodio**. Aunque la recuperación sea cierta en la mayoría de los casos, hemos podido comprobar que no siempre es así y que el problema se produce por no seleccionar en el menú **DESENLACE** la opción del desplegable adecuada a cada caso (recuperado sale siempre por defecto).

LA NOTIFICACIÓN

¿Es necesario notificar todos los episodios de RAM?. Para que el Programa de Notificación de Sospechas de RAM alcance sus objetivos, es fundamental que todos los profesionales sanitarios colaboren con él, pero no es preciso que se notifiquen todas las sospechas de RAM. Es necesario que se notifiquen todas las que se producen con medicamentos que llevan menos de 5 años en el mercado, para el resto de medicamentos recomendamos que se notifique lo grave o lo desconocido (no aparece en la ficha técnica del medicamento). Por lo tanto, no siempre que "salta" el gestor de notificación es necesario cumplimentar y enviar la notificación.

En sesiones realizadas con médicos y enfermeras de AP, en ocasiones se nos ha transmitido la creencia de que una vez que en OMI-AP se gestiona una notificación de RAM el Centro de Farmacovigilancia la

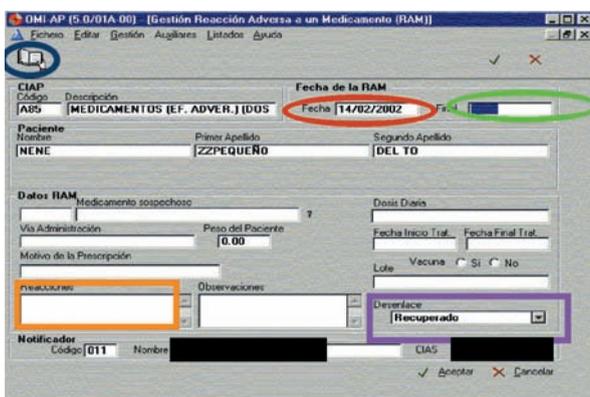
recibe. Esto no es así en el momento actual, no existe una transmisión electrónica de la notificación. Cuando se **ACEPTA** la notificación ésta se imprime. El documento que se imprime (el original) es el que **DEBE SER FIRMADO** por el notificador, introducido en una Tarjeta Amarilla y puesto en el correo ordinario. En estos casos la tarjeta amarilla se utiliza como sobre, no es necesario rellenar nada en ella, tiene la dirección del apartado de correos desde donde el Centro las recoge y tiene el franqueo pagado.

Cuando esté disponible la transmisión electrónica, el programa informará de que se va a proceder al envío de la notificación al Centro y solicitará al notificador la confirmación.

Desde el Centro de Farmacovigilancia no se promociona de forma diferenciada si la notificación debe hacerse con el gestor de OMI-AP o a mano, sobre la tarjeta amarilla. Nos parece que cada notificador debe elegir el método que le resulte más cómodo y que mejor se adapte a cada caso concreto. Pero se elija el método que se elija, es necesario recordar que hay una información mínima necesaria para evaluar el caso, codificarlo y cargarlo en la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA y que esta información debe corresponderse con los sucesos reales. Una notificación que no esté en FEDRA no puede ayudar a formar una señal, es decir, no será parte del conjunto de información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco desconocida o no bien documentada, y **GENERAR SEÑALES** es el único objetivo de la **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM**.

Figura 1.

Aspectos de especial atención en la gestión de una notificación de sospecha de RAM con OMI-AP



- ◆ Modificar la fecha para que se ajuste a la fecha real de inicio de la RAM.
- ◆ Cumplimentar fecha de finalización de la RAM si ha finalizado o el paciente ha fallecido.
- ◆ Seleccionar el medicamento desde el nomenclator si el medicamento no se ha prescrito desde la consulta. En este caso, o si se teclea, no se cumplimenta automáticamente ni la dosis ni la vía ni las fechas de inicio y final del tratamiento.
- ◆ Si no se ha descrito la RAM al abrir el episodio hay que hacerlo en este momento.
- ◆ Seleccionar en el desplegable de Desenlace no recuperado, muerte o secuelas si es el caso.

VI Jornadas de Farmacovigilancia

En los últimos años se ha producido un notable esfuerzo de armonización internacional en el estudio del efecto de los medicamentos previo a su comercialización, encaminado a alcanzar unos estándares mínimos comunes. Fruto de estos esfuerzos es la existencia de una legislación sobre medicamentos muy homogénea en lo que se refiere a los requisitos necesarios para garantizar la calidad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos que se autorizan para uso en seres humanos. En Europa esto se ve reforzado por la existencia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que actualmente realiza la evaluación científica del 60% de los medicamentos que se comercializan en toda la Unión Europea.

El ensayo clínico controlado randomizado, en muchas ocasiones doble ciego y frente a

placebo, se ha convertido en el paradigma de la investigación clínica de los medicamentos y se han ampliado las exigencias de estudios preclínicos, en especial los de seguridad.

Incluso con estos notables avances, este sistema de desarrollo de los medicamentos tiene aún importantes limitaciones en el estudio de su seguridad.

Por razones éticas, pero también metodológicas, la seguridad de los medicamentos en los niños y en los ancianos es poco o nada conocida cuando se autoriza un medicamento. Paradójicamente y por motivos muy diferentes, estas dos poblaciones son especialmente vulnerables a los problemas de seguridad de los medicamentos, lo que obliga a una estrecha vigilancia de ambos

grupos para detectar y prevenir los posibles daños producidos por los medicamentos.

El Comité Científico de las VI Jornadas de Farmacovigilancia, celebradas en Madrid el 30 y 31 de marzo, invitó a varios expertos a profundizar en las medidas que se deberían adoptar para minimizar el riesgo de los medicamentos que se utilizan durante el embarazo, los que se utilizan en niños y en ancianos. En este número del Boletín vamos a realizar un pequeño resumen de lo expuesto por ponentes y asistentes a las Jornadas sobre estos temas, aunque los textos completos y algunas de las presentaciones están ya disponibles en www.madrid.org, Consejería de Sanidad, Dirección General de Farmacia y PS, Farmacovigilancia, en VI Jornadas de Farmacovigilancia.

La prevención del riesgo de los medicamentos en ancianos

2.1.

Las VI Jornadas abordaron este problema, que afecta a un importante número de pacientes, ya que el 17% de la población española tiene más de 65 años, de ellos, el 80% declara tener alguna enfermedad, el 80% consumen medicamentos a diario y más de un tercio más de tres medicamentos. Los mayores de 65 años representan el 25% de la demanda asistencial del país y un tercio de las altas hospitalarias.

EN EL HOSPITAL

La Dra. Anna Vilà, del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Barcelona, expuso los motivos por los que decidieron emprender la tarea de estudiar las reacciones adversas a medicamentos en pacientes geriátricos, que no son otros que: el envejecimiento progresivo de la población, el consecuente incremento de la prevalencia de las enfermedades crónicas y con ello el incremento de la politerapia farmacológica, a lo que se unía el poco conocimiento que había en nuestro país de la repercusión de estos hechos en la seguridad de los pacientes ancianos.

Decidieron realizar un estudio multicéntrico de seguimiento prospectivo, desde el ingreso hasta un máximo de 30 días, que incluía 865 pacientes mayores de 65 años, ingresados en hospitales de agudos, en unidades de convalecencia y en centros sociosanitarios de larga estancia de Cataluña. Este estudio estimó que el 9% de los pacientes mayores de 65 años atendidos en hospitales presentan una reacción adversa a medicamentos y que el riesgo se relaciona con el número de medicamentos utilizados, con la presencia de síndrome confusional agudo y con el tipo de centro, siendo más frecuente en los hospitales de agudos. El 19% de las reacciones fueron graves y un 3% mortales. En su estudio observaron que en la mitad de las reacciones adversas se podría haber adoptado algún tipo de medida que la hubiera podido evitar o al menos disminuir su repercusión.

Una vez constatada la relevancia del problema, la ponente planteó una serie de recomendaciones, encaminadas a prevenir el riesgo de los medicamentos en los ancianos que son atendidos en este ámbito:

- 1.-Considerar la posibilidad de no tratamiento
 - ¿Existe tratamiento?
 - ¿Es eficaz?
- 2.-Establecer objetivos para el tratamiento
 - Alivio sintomático/curación
- 3.-Evaluar el perfil farmacoterapéutico del paciente en su conjunto
 - Otras patologías: Y la posibilidad de que sean contraindicaciones
 - Otros fármacos: Como causa de la enfermedad actual y de sus potenciales interacciones
 - ¿Es posible simplificar el tratamiento?
- 4.-Prescripción
 - Seleccionar el fármaco más adecuado
 - Seleccionar la presentación más adecuada
 - Establecer una dosis inicial segura y planificar el aumento de dosis hasta la mínima efectiva
 - Evaluar la necesidad de una monitorización de su seguridad/ eficacia y establecer un plan de seguimiento.
- 5.-Identificar las necesidades de información del paciente
 - ¿Puede manejar él solo la medicación? (riesgos).

- Necesidad de información escrita.
- Informarle y asegurarse de que ha comprendido la información que se le ha dado.

6.-Reevaluar los resultados y replantearse la necesidad de continuar el tratamiento.

En su exposición la Dra Vilà hizo especial énfasis en las reacciones adversas que derivan de **errores de medicación ocurridos en las transiciones** entre los distintos puntos de asistencia sanitaria, los ingresos, las altas, los traslados y las interconsultas y hace un llamamiento a una mayor continuidad en la asistencia sanitaria, encaminada a disminuir las reacciones adversas a los medicamentos.

Expresó también la necesidad de que, independientemente del motivo de ingreso, un geriatra o un internista evalúe de forma global a los pacientes ancianos hospitalizados y controle el conjunto del tratamiento farmacológico. Ello debería conducir a disminuir las interconsultas, evitaría el riesgo de duplicidad de medicamentos y debería disminuir el riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Para la ponente deberían establecerse programas preventivos específicos destinados a las personas mayores frágiles y polimedicadas, de igual forma que ya se está haciendo en otros síndromes geriátricos.

EN LA ATENCIÓN PRIMARIA

El Comité Científico de las VI Jornadas invitó al Dr. Baena, del Grupo de Atención al Mayor de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, a que realizara una reflexión del problema desde la perspectiva de los cuidados a mayores en este ámbito sanitario.

En su ponencia el Dr. Baena volvió a insistir en la paradoja de que, siendo los pacientes mayores los que más frecuentemente utili-

zarán los medicamentos, sea la población más joven la más estudiada durante los ensayos clínicos controlados randomizados. Esta carencia de representatividad de la población anciana en la investigación clínica de los medicamentos no ha mejorado a lo largo de los años y sigue manteniéndose en porcentajes inferiores al 5%.

Después de analizar la magnitud del problema, incluida una revisión de las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña en personas mayores de 65 años desde 1983 a 2005, el ponente presentó una revisión de los datos de efectividad de algunas de las medidas preventivas.

1.-Interacciones farmacológicas: La medida más eficaz es la utilización de aplicaciones informáticas.

-Disminuyen el número de interacciones farmacológicas, aunque no son eficaces en ancianos con polifarmacia.

-Son útiles para evitar la introducción de nuevos fármacos que pueden producir RAM, pero NO SON UTILES para disminuir las RAM con la renovación de tratamientos crónicos.

2.- Evitar medicación inapropiada o inadecuada: medicamentos que se tendrían que evitar en los ancianos porque tienen un elevado riesgo de producir RAM, interacciones o porque no son eficaces. Se ha demostrado que su uso es un factor de riesgo independiente de hospitalización y de mortalidad en ancianos institucionalizados.

-La información de los médicos con documentación científica no disminuyó su prescripción, aunque una intervención más compleja sí que fue efectiva.

-Sistemas informáticos de detección, seguidos de la sugerencia de alternativas terapéuticas.

-Formación de los médicos y enfermeros/as en el caso de ancianos institucionalizados.

Por último el ponente recordó que en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de 2005, entre las actividades preventivas en los mayores, se encuentran las que afectan a la Medicación en el Anciano. Se incluyen las Recomendaciones para mejorar la prescripción farmacológica en los ancianos, en aspectos como la polifarmacia, la medicación inadecuada, las interacciones, la adherencia al tratamiento y las reacciones adversas.

De las 86 comunicaciones presentadas en las Jornadas 4 tuvieron como objeto el estudio de la seguridad de los medicamentos en población anciana. Quizá un número inferior al que aspiraba el Comité Científico, aunque queda la esperanza de que los grupos que asistieron a las Jornadas se hayan sentido motivados a profundizar en el reto que supone el incremento del riesgo de los tratamientos farmacológicos en esta población especialmente vulnerable.

De los 4 trabajos presentados, 2 se habían realizado en la Comunidad de Madrid. Ya se hizo mención en el número anterior del Boletín RAM que en el estudio realizado en el hospital Ramón y Cajal, de todas las reacciones adversas a medicamentos que figuraban en los diagnósticos al alta realizados en el Servicio de Medicina Interna, el 69% se habían producido en pacientes mayores de 65 años.

El segundo trabajo se realizó en Atención Primaria. Desde el área 6 se presentó un estudio transversal para evaluar el riesgo cardiovascular de pacientes mayores de 65 años asistidos en residencias durante el año 2004, tratados con neurolépticos típicos, neurolépticos atípicos o sin tratamiento con antipsicóticos.

La prevención del riesgo de los medicamento en niños

2.2.

Las enfermedades infantiles son cualitativa y cuantitativamente diferentes a las enfermedades de los adultos, por lo que la eficacia encontrada en los ensayos clínicos realizados en adultos puede ser diferente a la que se observe en niños. Los niños

pueden además presentar diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas respecto a los adultos, así que si se estima la dosis a partir de datos obtenidos en adultos se puede producir infra o supradosisificación en determinados grupos de

niños. Las diferencias metabólicas que presentan los niños en sus distintas etapas del desarrollo explican la existencia de interacciones diferentes a las que se observan en adultos y en niños de edades diferentes. Pero lo que es más importante, los niños

son individuos en crecimiento y desarrollo y pueden presentar reacciones adversas a medicamentos específicas que nunca se observarían en adultos.

Además, la utilización de medicamentos que no están especialmente formulados para su uso en niños puede conducir a una menor calidad y a una mayor probabilidad de error en la dosis.

Sin embargo, es muy frecuente que se utilicen medicamentos en niños, que no han sido estudiados en ellos y por lo tanto no está autorizado su uso en niños, o que se utilicen medicamentos en una indicación diferente a la estudiada y autorizada para este grupo de edad.

En hospitales europeos se estima que el 67% de los pacientes ingresados en unidades pediátricas reciben medicamentos no autorizados o los utilizan fuera de indicación¹. Y en un estudio realizado en Francia, en pacientes ambulatorios menores de 16 años, el 56% recibían medicamentos no autorizados o fuera de indicación².

El riesgo de presentar una RAM es mayor en niños que reciben medicación fuera de indicación que en los que reciben medicación dentro de indicación³.

Ante esta perspectiva, la Comisión Europea está desarrollando una legislación específica de medicamentos para uso en pediatría y desde el año 2001 funciona el Grupo de Expertos en Pediatría, como grupo dentro del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que realiza la evaluación científica de los medicamentos que aprueba la Agencia Europea de Medicamentos. Además se ha considerado la necesidad de unas recomendaciones

específicas de Farmacovigilancia en Pediatría dentro de la Unión Europea⁴.

Para reflexionar sobre estos hechos y plantear propuestas encaminadas a prevenir el riesgo de los medicamentos en niños, el Comité Científico invitó al Dr. Vicente Palop, del Hospital de la Ribera de Alzira, que realizó las siguientes propuestas:

- 1.- Es necesario desarrollar modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos como método para predecir mejor la dosis segura con la que realizar el desarrollo clínico de los medicamentos en pediatría.
- 2.- En la línea de las nuevas directrices de la Unión Europea, potenciar la realización en niños de ensayos clínicos con los fármacos nuevos y el Registro Europeo de ensayos clínicos sobre tratamientos farmacológicos en niños (www.dec-net.org).
- 3.- Llevar a cabo la reevaluación continua de los medicamentos ya comercializados y en especial de la relación beneficio/riesgo del uso en pediatría.
- 4.- Evitar utilizar medicaciones inapropiadas.
- 5.- Formación de pediatras y médicos de familia en farmacología clínica y en los principios de la farmacovigilancia aplicados a los niños.
- 6.- Mejorar la información a los padres sobre la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que se prescriben a sus hijos.
- 7.- Potenciar la realización de estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia en pediatría.
- 8.- Desarrollar mecanismos de control y transparencia para que prime la eficacia y

seguridad de los medicamentos pediátricos sobre los legítimos intereses económicos de la industria farmacéutica.

A las Jornadas se presentaron 3 trabajos realizados en población infantil, 1 realizado en la Gerencia de Atención Primaria del Área 9 de la Comunidad de Madrid que fue elegido por el Comité Científico para su presentación como Comunicación Oral.

Se trata de un estudio de utilización cuantitativo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en menores de 18 años, realizado después de la alerta sobre el incremento de riesgo de comportamientos suicidas y agresividad en niños y adolescentes con depresión tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y venlafaxina. Entre enero de 2004 y enero de 2006 se observa una progresiva disminución del número de pacientes a los que se les prescribe alguno de los fármacos estudiados. Los antidepresivos más prescritos antes de la alerta, sertralina, fluoxetina y paroxetina, siguen siendo los medicamentos más prescritos después de la alerta, aunque la prescripción de paroxetina ha disminuido cerca de un 55%. El estudio no permite saber en qué indicaciones se utilizan por lo que los autores plantean la necesidad de un estudio de utilización cualitativo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Conroy S et al. BMJ 2000; 320:79-82
- 2.- Chalumeau M et al. Arch Dis Child 2000; 83:502-505
- 3.- Horen B et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 54:665-670
- 4.- Medicines for Children - The European Paediatric Initiative.
En <http://www.emea.eu.int/htms/human/peg/peg-faq.htm>

La prevención de la teratogenia por fármacos

2.3.

El conocido como "desastre de la talidomida", que afectó a unos 10.000 fetos, fue recordado en numerosas ocasiones a lo largo de las Jornadas. Lo mencionó la Dra. June Raine, durante la conferencia inaugural, para explicar el nacimiento en los años 60 de los Programas de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM y

también fue invocado por el Dr. Palop; pero era inevitable que fuera la primera imagen de la exposición de la Dra. Maria Luisa Martínez Frías. La directora del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III, nos recordó que fue esta grave reacción adversa a la talidomida la que dio origen al

nacimiento del estudio sistemático, aplicando el método científico, de los riesgos sobre el embrión/feto producidos por los agentes ambientales. También estimuló la organización de los primeros Registros.

El Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) comenzó a funcionar en 1975 y en él cola-

boran pediatras y obstetras de 80 hospitales de todas las Comunidades Autónomas. Lo coordina un grupo de médicos, biólogos, informáticos, estadísticos y personal auxiliar, localizados inicialmente en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, que actualmente están en el CIAC.

El estudio, de base hospitalaria, recoge de forma permanente todos los niños nacidos con malformaciones congénitas en los hospitales que participan (CASOS). Se recogen 312 variables, muestra sanguínea, para cariotipo y técnicas de hibridación in situ con fluorescencia. Con el análisis clínico-genético y citogenético se llega al diagnóstico del Síndrome.

Cuando se utiliza como denominador el total de nacimientos de los hospitales que participan se obtiene la frecuencia de las distintas malformaciones.

Además, por cada niño que nace malformado, se elige el siguiente nacimiento del mismo sexo sin malformación del mismo hospital, para realizar el mismo tipo de determinaciones. El conjunto de niños nacidos sin malformaciones configuran los CONTROLES. Por lo tanto el ECEMC tiene diseño de casos y controles y permite analizar la asociación de distintos factores ambientales (farmacológicos o no) a las distintas malformaciones congénitas.

La estructura del ECEMC también permite analizar la evolución temporal del consumo de fármacos en mujeres españolas durante el embarazo. La evolución del consumo debe ser similar en las madres de casos que en las de los controles, si no es así

significa que hay una señal de una posible asociación entre el uso del medicamento y la aparición de la malformación. El incremento del riesgo se cuantifica utilizando el abordaje caso-control. Como ilustró la ponente, la información generada por el ECEMC ha contribuido de forma notable a plantear y confirmar hipótesis de causalidad de teratogenia por fármacos y en ocasiones a descartar señales de alertas, desactivando alarmas ya generadas.

En la actualidad el ECEMC recoge información de más de 35.000 parejas de casos y controles, con más de 1.200 pares de casos y controles al año procedentes de toda España.

La directora del CIAC explicó que desde 1991 funciona el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE). Este servicio además recoge información sobre las mujeres por las que se consulta, con un protocolo de seguimiento una vez que el parto se produce. Esta cohorte prospectiva permite recoger de forma menos sesgada los tratamientos a los que están expuestas las mujeres embarazadas. La existencia de las dos bases de datos permite comprobar la consistencia de los resultados.

Como concluyó la ponente

- Cuando se comercializa un fármaco **NUNCA** se conoce realmente su potencial teratogenicidad en humanos
- Esta situación hace indispensable que se disponga de sistemas permanentes de farmacovigilancia que detecten o descarten lo antes posible esta posibilidad.

- No existe excusa alguna para que no se financien estos sistemas permanentes.

La Sección de Teratología Clínica del CIAC presentó como comunicación a las Jornadas los datos preliminares del estudio del riesgo de los defectos cardíacos en el recién nacido asociado a la utilización de paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, utilizando la base de datos del ECEMC, en el periodo comprendido entre 1992 y 2004.

Resultó especialmente interesante el debate suscitado sobre la interconexión entre éste y otros programas permanentes de farmacovigilancia y el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Parece que sería natural que una señal generada en el ECEMC fuera también estudiada en FEDRA y con mucha mayor razón, una señal identificada en FEDRA, procedente de la notificación espontánea de sospechas de malformaciones congénitas por fármacos, fuera cuantificada con el ECEMC.

Los asistentes demandaron que desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se impulsara la creación de procedimientos normalizados para que las señales y alertas detectadas por los distintos Registros existentes en nuestro país se comunicaran lo antes posible para su evaluación y que se establecieran los cauces adecuados para que estos Registros se coordinaran de forma más fluida con el funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia.

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Uso de lamotrigina durante el embarazo: riesgo de fisuras orales (30 de junio de 2006)

3.1.

Las indicaciones autorizadas de lamotrigina son el tratamiento de la epilepsia y la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Datos publicados recientemente, procedentes de un registro norteamericano de mujeres embarazadas que utilizan medica-

mentos antiepilépticos (NAAED), sugieren que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre de gestación podría incrementar el riesgo de fisuras orales (fisura palatina y fisura labial no asociada a fisura palatina), con una prevalencia estimada de fisuras palatinas de 8,9 por 1000 en mujeres

tratadas con lamotrigina en monoterapia durante el primer trimestre de embarazo. Esta prevalencia se comparó con los datos procedentes del registro BWH (*Brigham and Women's Hospital-Boston*) como grupo representativo de la población general, en el que se ha estimado una

prevalencia de 0,37/1000, obteniéndose un Riesgo Relativo de 24 (RR, IC 95%: 10-57,4). Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la prevalencia global de malformaciones graves entre el registro NAAED y la población de referencia.

Se han revisado los casos en otros registros de este tipo procedentes de países europeos, de Australia y de estudios publicados en la bibliografía, sin que se haya podido constatar el incremento de riesgo detectado en el registro NAAED. No obstante, se han iniciado nuevos estudios en registros con mayor número de mujeres embarazadas que han sido tratadas con lamotrigina y con otros antiepilépticos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), mientras se aportan nuevos resultados de estudios en marcha y siguiendo el principio de precau-

ción considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- El uso de lamotrigina durante el embarazo debe realizarse valorando en cada caso individual el balance beneficio-riesgo, utilizando la dosis mínima eficaz y teniendo en cuenta que otros antiepilépticos se han asociado con riesgo de malformaciones congénitas.

Debe evitarse la supresión o disminución brusca de dosis ya que existe el riesgo de que se presenten nuevas crisis epilépticas con el consiguiente riesgo para la madre y el feto.

- Se debe informar sobre este potencial riesgo a las pacientes que deseen un embarazo y estén en tratamiento con lamotrigina, recomendando la planificación adecuada del embarazo con objeto

de minimizar el posible riesgo de malformaciones congénitas asociado a lamotrigina.

La AEMPS en coordinación con otras Autoridades Reguladoras europeas ha procedido a actualizar la información relativa al uso durante el embarazo, contenida en la ficha técnica y el prospecto de las especialidades con lamotrigina, que está disponible en <http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/lamictal-ft.pdf>.

La AEMPS informará a los profesionales sanitarios en el caso de que nuevos datos a este respecto así lo aconsejen.

Nota completa en

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/lamotrigina.pdf>

Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: Ampliación de la indicación para niños y adolescentes (6 de junio de 2006)

3.2.

Ha finalizado la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA acerca del balance beneficio-riesgo del uso de fluoxetina para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes.

El CHMP ha emitido un dictamen favorable para ampliar la indicación de fluoxetina a niños de 8 años de edad o más y adolescentes con depresión moderada a severa que no responden a psicoterapia (ver nota pública de la EMEA en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20255406en.pdf>).

El CHMP ha concluido que el balance beneficio/riesgo de fluoxetina en esta indicación es favorable, aunque el laboratorio titular de la autorización de comercialización deberá realizar estudios adicionales para garantizar que la seguridad de fluoxetina en este grupo de población se mantiene aceptable.

La evaluación para esta indicación se ha basado fundamentalmente en los resultados de tres ensayos clínicos controlados frente a placebo de 9 a 12 semanas de duración, en los que se incluyeron 750 niños y adolescentes. También se ha revisado la información procedente de estudios

clínicos y experimentales en relación con el efecto de fluoxetina sobre el crecimiento, desarrollo sexual y comportamiento suicida (ideación suicida e intento de suicidio).

Las conclusiones del CHMP han sido las siguientes:

- Fluoxetina muestra un efecto positivo en los estudios en depresión mayor en niños y adolescentes.
- Fluoxetina únicamente debe utilizarse, conjuntamente con psicoterapia, en pacientes que no responden a psicoterapia sola después de 4-6 sesiones.
- La dosis inicial es de 10 mg/día, pudiéndose incrementar a 20 mg/día después de una a dos semanas de tratamiento.
- Si no se obtiene beneficio clínico al cabo de 9 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento.
- Se deben investigar con mayor profundidad los efectos de fluoxetina sobre el desarrollo sexual, el comportamiento emocional y la toxicidad testicular.
- El laboratorio titular de la autorización de comercialización (Lilly) deberá poner en marcha estudios que permitan obtener datos de seguridad de los niños en tratamiento, en particular referentes al desarrollo sexual.

Los profesionales sanitarios y los familiares que atienden a los niños y adolescentes en tratamiento con fluoxetina deben vigilar cuidadosamente el comportamiento suicida, particularmente durante el inicio del tratamiento.

En consecuencia, pendiente de su autorización formal por la Comisión Europea, la extensión para niños y adolescentes de la indicación de fluoxetina en depresión mayor es la siguiente:

“Niños y adolescentes de 8 años de edad o más: Episodio depresivo mayor de moderado a severo, si la depresión no responde a terapia psicológica después de 4-6 sesiones. La medicación antidepressiva se debería ofrecer a un niño o un adulto joven con depresión moderada a severa únicamente en combinación con terapia psicológica”

La AEMPS procederá a actualizar la ficha técnica y el prospecto de las especialidades farmacéuticas con fluoxetina una vez autorizada por la Comisión Europea.

Nota completa en

http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI_2006-4.pdf

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco 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.

BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Sub. Gra. de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios.

Dirección General de Farmacia y P.S.

P.º Recoletos, 14 - 2.ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18

Correo Electrónico cfv.cm@salud.madrid.org -

http://www.madrid.org/cs/Satellite?idConsejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&c=CM_InPractica_FA&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&sm=1109266100977&idOrganismo=1109266228097&pid=1109265444699&language=es&cid=1114194732570

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 u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva. Carmen Ibáñez Ruiz

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7813 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)
Dep. Legal: M-17811-1993



Dirección General de Farmacia
y Productos Sanitarios

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO

Comunidad de Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Agencia Española de
Medicamentos y
Productos sanitarios