

R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 2 N.º 1

Abril 1.994

Indice

- 1.- REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR INMUNOGLOBULINAS.**
- 2.- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INDUCIDO POR FARMACOS:**
 - PAPEL DE LA FARMACOGENETICA APLICADA A LOS ANTIDEPRESIVOS.
- 3.- NOTICIAS BREVES:**
 - MUERTE SUBITA Y VACUNACION CON DTP (DIFTERIA-TETANOS Y TOS FERINA).
 - RETIRADA DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA GAMMAGARD.
- 4.- DETECCION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

1.- REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR INMUNOGLOBULINAS.

Las inmunoglobulinas comenzaron a utilizarse hace aproximadamente treinta años como tratamiento profiláctico de las infecciones oportunistas que presentaban los pacientes hipogammaglobulinémicos.

Dichas inmunoglobulinas se administraban por vía intramuscular a una dosis de 100mg/Kg/mes, lo cual producía dolor en el lugar de la inyección al tiempo que limitaba la posibilidad de administrar dosis más altas que habían

demostrado una mayor reducción en el número de infecciones oportunistas.

Este hecho motivó el desarrollo de inmunoglobulinas de uso endovenoso (IGIV) que permitieran utilizar dosis más altas y aumentar la biodisponibilidad de estos preparados.

Con el fin de estandarizar los preparados de IGIV la Organización Mundial de la Salud estableció los siguientes

Dirigir la correspondencia a:
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.
Fax: 315-00-75
Tfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria 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.

criterios: cada lote debía ser preparado a partir de un grupo de al menos 1.000 donantes, contener un 90% de IgG y una distribución fisiológica de cada una de las subclases de dicha Ig, todas las moléculas de IgG debían tener actividad biológica y el preparado no debía contener sustancias vasoactivas, agregados ni agentes infecciosos u otros contaminantes potencialmente peligrosos.

A pesar de los distintos procedimientos utilizados en la fabricación industrial de las IGIV y de la gran variedad de anticuerpos específicos detectados en cada lote de inmunoglobulinas, reflejo de los anticuerpos existentes en el grupo de donantes, el perfil de las reacciones adversas de los distintos preparados de IGIV disponibles en el mercado es muy similar.

Las reacciones adversas de las inmunoglobulinas pueden ser producidas por la propia infusión, por la administración de altas dosis de IgG o por la transmisión de agentes infecciosos.

1.-Reacciones adversas relacionadas con la infusión:

Aparecen en un 2-6% de los sujetos tratados, suelen ser leves-moderadas y en algunos casos pueden prevenirse administrando lentamente la infusión y tratando previamente a los pacientes con antihistamínicos y/o corticoides.

Las reacciones más frecuentes son cefalea, escalofríos, rubor, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor muscular y dolor de espalda. Suelen presentarse al inicio o al final de la infusión y pueden persistir incluso horas después de haber finalizado la infusión.

El mecanismo por el que se producen estas reacciones es desconocido, sin embargo al ser más frecuentes cuando se administran IGIV en pacientes con infección activa, se postula que pueda contribuir la activación del complemento desencadenada por la formación de inmunocomplejos entre anticuerpos de las inmunoglobulinas y antígenos microbianos.

Las reacciones anafilácticas son muy raras y pueden aparecer durante la infusión u horas después de finalizado el tratamiento. Son más susceptibles a presentarlas los sujetos con carencia de IgA y presencia de anticuerpos anti-IgA. Clínicamente se manifiestan por aparición de rubor, tumefacción facial, disnea, cianosis, ansiedad, náuseas, vómitos, malestar general, hipotensión y/o pérdida de conciencia, pudiendo llegar a producir la muerte del paciente. En los pacientes con deficiencia de IgA en los que se objetiven anticuerpos anti-IgA se recomienda utilizar preparados libres de dicha inmunoglobulina.

2.- Reacciones secundarias a la utilización de altas dosis de IGIV:

La administración de altas dosis de inmunoglobulinas

por vía endovenosa puede producir reacciones hematológicas, renales, neurológicas y dermatológicas.

Hematológicas: Se ha descrito anemia hemolítica con test de Coombs positivo en pacientes con púrpura trombopénica idiopática y enfermedad de Kawasaki que habían recibido inmunoglobulinas con altos títulos de anticuerpos de tipo IgG. Para prevenir dichos episodios se recomienda realizar pruebas cruzadas entre los glóbulos rojos del paciente y la inmunoglobulina si se van a administrar dosis superiores a 0.4 g/Kg/día y preparados con títulos altos de anticuerpos IgG (mayores de 1:8).

Existen en la literatura casos aislados de aparición de neutropenia transitoria en pacientes con miastenia gravis tratados con dosis altas de IGIV. Aunque el mecanismo de producción de dicha reacción es en la actualidad desconocido, se postula que la formación de inmunocomplejos y la presencia de anticuerpos antileucocitos puedan jugar algún papel.

La administración de 20-50 gr/día de IGIV aumenta la viscosidad sanguínea y favorece la aparición de episodios tromboembólicos. Deben extremarse las precauciones en sujetos de edad avanzada, grupo de edad en el que se ha objetivado la reacción, y en niños VIH positivos con hipergammaglobulinemia.

Neurológicas: Se han descrito casos de meningitis aséptica en pacientes con púrpura trombopénica idiopática y polineuropatía inflamatoria desmielinizante tratados con dosis altas de IGIV. El mecanismo de producción de esta reacción adversa es en la actualidad desconocido.

Renales: Se han objetivado elevaciones transitorias de la creatinina plasmática en pacientes con síndrome nefrótico que recibían altas dosis de IGIV (0.4 g/Kg/día durante cinco días), debido posiblemente a alteraciones en la secreción tubular y en la filtración glomerular.

Dermatológicas: Es rara la aparición de eczema, alopecia y eritema multiforme tras la administración de IGIV. Se postula que la formación de inmunocomplejos pueda estar implicada en la aparición del eritema multiforme. La patogenia del eczema y alopecia es en la actualidad desconocida.

3.- Transmisión de agentes infecciosos:

El inconveniente principal de la administración de hemoderivados es el riesgo de transmitir los virus de la hepatitis u otros virus, que pueden tener un efecto especialmente devastador en los pacientes inmunodeficientes.

Debido a que cada lote de IGIV se obtiene a partir del suero de 6.000-15.000 donantes, siempre ha existido el temor de que dichas IG transmitieran agentes vehiculados por vía sanguínea. Desde los años ochenta se han producido varios brotes de hepatitis no A no B en pacientes tratados con

ciertos lotes de IGIV. Se ha sugerido que la transmisión de la infección dependía en estos casos de la cantidad de virus inoculado y no de un defecto en el método de fabricación de la IGIV.

Hasta enero de 1.993 no era obligatorio analizar los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en el plasma de los donantes. Se determinaban las transaminasas y el antígeno Australia para detectar la existencia de patología hepática y se descartaban los donantes con antecedentes de hepatitis o en contacto con personas que la padecieran.

En la actualidad cada lote de IGIV se obtiene a partir del plasma de un grupo de donantes previamente analizado y encontrado negativo frente al antígeno de superficie de la hepatitis B, los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y los anticuerpos contra los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2.

Los procedimientos utilizados en la producción industrial de inmunoglobulinas pueden contribuir, en sus distintas etapas, a la destrucción de virus previamente no detectados, y la utilización de procedimientos adicionales de inactivación de los contaminantes infecciosos (utilización de detergentes,

fraccionamiento mediante calor húmedo), permitirá aumentar la seguridad de las IGIV. Sin embargo, aún así, no podrá descartarse completamente la posibilidad de transmisión de agentes virales cuando se utilice este tipo de preparados.

Por este motivo se recomienda utilizar IGIV sólo en aquellas patologías en las que su eficacia está científicamente establecida, y por ello en las que existe una clara relación beneficio/riesgo para el paciente.

BIBLIOGRAFIA

- Buckley R. and Schiff R.I. The use of Intravenous Immune Globulin in Immunodeficiency Diseases. *N. Engl. J. Med.* 1.991; 325(2): 110-117.
- Circular Nº 4/93. Anticuerpos frente al virus de la Hepatitis C en Hemoderivados. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Misbah S.A. and Chapel H.M. Adverse effects of Intravenous Immunoglobulin. *Drug Safety.* 1.993; 9(4): 254-262.
- New Insights into Common Variable Immunodeficiency. *Ann. Inter. Med.* 1.993; 118: 720-730.
- Real Decreto 478/1.993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano. B.O.E. núm. 109, de 7 de Mayo de 1.993, pág. 13.684-87.

2.- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INDUCIDO POR FARMACOS: PAPEL DE LA FARMACOGENETICA APLICADA A LOS ANTIDEPRESIVOS.

INTRODUCCION

Los cuadros patológicos producidos por medicamentos son, en sus características clínicas, muy parecidos a los asociados a otras etiologías. Por ello su reconocimiento suele ser difícil, y en términos generales, depende de la identificación de una relación temporal entre la administración del medicamento y el desarrollo de los síntomas y de la familiaridad con las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia produce un determinado medicamento. Sin embargo, hay que sospechar que cualquier fármaco puede provocar efectos adversos si existe la situación clínica adecuada para ello, y hay que estar atentos para reconocer ese primer caso.

Las manifestaciones clínicas que tienen como base una alteración del sistema inmune son muy diversas y pueden aparecer a nivel de uno o varios órganos (hepatitis colostática, anemia hemolítica, neutropenia, eosinofilia, neumonitis intersticial, glomerulonefritis, etc) .

En esta breve revisión nos hemos centrado en una entidad patológica de base autoinmune, el lupus eritematoso sistémico, para el que ya se conoce el papel que juegan algunos medicamentos en su producción, y en un grupo farmacológico de amplio uso como son los antidepresivos, con los que se han descrito casos muy esporádicos, centrándonos en los mecanismos que podrían explicar su rara aparición.

LUPUS ERITEMATOSO INDUCIDO POR FARMACOS.

Se han descrito tres categorías de fármacos en relación con la aparición de lupus eritematoso: fármacos con una asociación clara o definitiva, fármacos con asociación posible y fármacos para los que sólo se han descrito casos aislados (**Tabla 1**).

Aunque las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico espontáneo y del lupus eritematoso inducido por medicamentos son básicamente iguales, existen ciertas diferencias. El lupus eritematoso inducido por fármacos se desarrolla de 1 a 5 meses después de comenzar el tratamiento (Hughes, 1.987) suele ser más leve y cuando se suspende la medicación, los síntomas mejoran o se resuelven en días o semanas, aunque pueden persistir años en algunos pacientes (Alarcón-Segovia, 1.967; Alarcon-Segovia, 1.969). En comparación con el lupus espontáneo es menos frecuente en mujeres, y suele aparecer en la edad madura (edad media de comienzo 55 años frente a 27 años en el lupus eritematoso espontáneo). La afectación renal y del SNC es menos frecuente, sin embargo las manifestaciones pulmonares son más comunes. El lupus eritematoso asociado a procaína se acompaña con más frecuencia de pericarditis que en el caso de otros fármacos (Browning, 1.984).

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

El lupus eritematoso no puede considerarse como una

verdadera reacción alérgica a fármacos, ya que el fármaco no actúa directamente a través de un mecanismo antígeno-anticuerpo (Schulz, 1.983).

Se cree que los fármacos actúan como inmunógenos o haptenos, estimulando la formación de anticuerpos dirigidos contra las proteínas nucleares, el ADN u otros antígenos presentes en el núcleo celular, lo que da lugar al lupus eritematoso en individuos predispuestos. Los mecanismos patogénicos probablemente son diferentes para cada tipo de fármaco (Hughes, 1.981).

Se han sugerido varios factores en la aparición del lupus eritematoso inducido por fármacos: la inhibición de enzimas, el aumento en la formación de puentes disulfuro, la interferencia en la unión entre colágeno y elastina, la influencia de la polimerización de complejos macromoleculares, el antagonismo de algunos mecanismos fisiológicos protectores o el cambio en estructura, antigenicidad o ambas del ADN y de los ácidos nucleicos solubles, de las nucleoproteínas citoplasmáticas, y la alteración de la función de los linfocitos (Shetty, 1.991).

Tabla 1.- Fármacos asociados con aparición de Lupus Eritematoso.

Asociación Definida	
Clorpromazina	α -Metildopa
Hidralazina	Procainamida
Isoniazida	
Asociación Posible	
Atenolol	Oxprenolol
Captopril	Penicilamina
Carbamazepina	Fenelzina
Clopromazina	Fenitoína
Cimetidina	Pindolol
Dapsona	Practolol
Etosuximida	Propranolol
Hidrazina	Propiltiouracilo
Labetalol	Quinidina
Levodopa	Sulfasalazina
Sales de Litio	Sulfonamidas
Mefenitoína	Tiamazol (Metimazol)
Metoprolol	Trimetadiona
Nitrofurantoína	Triptófano
Casos Aislados	
Alopurinol	Fenilbutazona
Clortalidona	Pindolol
Debrisoquina	Reserpina
Sales de Oro	Estreptomicina
Griseofulvina	Tetraciclinas
Metisergida	Timolol
Penicilina	Contraceptivos Orales

En las revisiones más recientes del tema se sugiere que la variabilidad en la incidencia de lupus eritematoso inducido por medicamentos puede deberse a factores genéticos y/o ambientales que modifiquen principalmente el metabolismo de fármacos (Adams, 1.991). Así el lupus eritematoso por hidralazina es más frecuente en acetiladores lentos (el 50% de los europeos son acetiladores lentos) y en individuos con el antígeno de histocompatibilidad HLADR4 (Shetty, 1.991).

Los anticuerpos antinucleares son casi siempre positivos en el lupus eritematoso inducido por fármacos, sin embargo su sola presencia no es suficiente para diagnosticar el síndrome, porque pueden ser positivos sin que existan manifestaciones clínicas. Generalmente se dirigen contra la histona nuclear, predominantemente H1, H2A, H2B, H3 y H4 (Harmon, 1.982; Fritzier, 1.978). Cada fármaco parece estar asociado con un tipo diferente de histonas (Portanova, 1.987).

El fenómeno de células LE aparece en un alto porcentaje de pacientes con lupus eritematoso inducido por fármacos (Harmon, 1.982). Si existe derrame pleural o pericárdico, su determinación en estos líquidos puede ayudar al diagnóstico.

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS: REACCIONES IDIOSINCRASICAS Y METABOLISMO HEPATICO.

La farmacogenética estudia los factores genéticos que pueden ser una fuente importante de variación interindividual en la respuesta a fármacos y por tanto en la aparición de efectos no deseados. Se ha desarrollado centrándose casi exclusivamente en el estudio de las vías de metabolismo hepático y la repercusión que conlleva la mayor o menor capacidad individual de metabolizar los fármacos a través de la acetilación u oxidación.

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos son demetilados en el hígado a metabolitos activos: la imipramina a desipramina, la amitriptilina a nortriptilina, la maprotilina a desmetilmaprotilina. Además, parte del fármaco original y los metabolitos activos son posteriormente metabolizados por hidroxilación y N-oxidación.

En la oxidación de fármacos existen dos tipos independientes de polimorfismo genético, catalizados por formas específicas del citocromo P450. Uno es el del CYP2D6, cuyos prototipos son la debrisoquina y esparteína; es la vía metabólica que utilizan cerca de 30 fármacos, entre ellos los antidepresivos. La prevalencia de metabolizadores lentos para esta vía metabólica es de un 6'6% en la población española (Benítez, 1.988), semejante a otras poblaciones de raza blanca. Otro es el CYP2Cmeph que tiene como prototipo la S-mefenitoína. Alrededor de un 5% de la población caucásica presenta este fenotipo de metabolización lenta (Lennard, 1.993; Reiling, 1.989).

Los antidepresivos se han asociado con amplio rango de reacciones idiosincrásicas que afectan al hígado, la piel, los parámetros hematológicos y el sistema nervioso central. Estas reacciones pueden estar mediadas por variaciones individuales en el sistema enzimático P450, que van a

desencadenar las reacciones directa o bien indirectamente por un mecanismo inmune (Pirmohamed, 1.992).

En la actualidad la inducción de lupus eritematoso por antidepresivos tricíclicos no es bien conocida, sin embargo se han comunicado dos casos de lupus asociados con amitriptilina, además de un caso de vasculitis asociado con imipramina. También se han descrito anticuerpos antinucleares y/o factor reumatoide positivo en 5 pacientes tratados con otro tipo de antidepresivo (Fluoxetina) (Dove, 1.993).

En cuanto a otros tipos de alteraciones de posible origen inmune, en una revisión de las discrasias sanguíneas inducidas por antidepresivos tricíclicos publicadas en la literatura se recogen varios casos de aparición de neutropenia y agranulocitosis por distintos antidepresivos, así como eosinofilia con aumento de IgE en un caso, con colestasis en otro caso, o bien asociada a infiltrados pulmonares; también se recogen varios casos de trombopenia con distintos antidepresivos (Levin, 1.992).

COMENTARIO

Estudiar rutinariamente el fenotipo o genotipo hidroxilador de los pacientes que van a recibir tratamiento con un medicamento que utilice una de estas vías de metabolización no está justificado en la actualidad. Sin embargo, identificar si pacientes específicos que presenten una posible reacción adversa presentan un fenotipo hidroxilador lento podría ayudar a explicar el mecanismo de producción.

Quisiéramos llamar la atención sobre el hecho de que la aparición de nuevos síntomas en un paciente en relación con un medicamento, es motivo suficiente para comunicarlo al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Programa de Tarjeta Amarilla, lo que permitirá, si se acumulan sospechas desde distintos orígenes y con distintos fármacos diseñar estudios que permitan conocer la frecuencia absoluta de aparición en relación con un medicamento y la frecuencia relativa en relación con otros medicamentos que se utilicen en la misma indicación, de forma que pueda elegirse un tratamiento en función del beneficio/riesgo que presente en

un individuo con características concretas. Por supuesto la comunicación a través de tarjeta amarilla es independiente de la publicación del caso clínico en una revista.

BIBLIOGRAFIA

- Adams L.E. Drug-related lupus. Incidence, mechanisms and clinical implications. *Drug. Saf.* 1.991; 6: 431-449.
- Alarcón-Segovia D. Clinical and experimental studies on the hydralazine syndrome and its relationship to systemic lupus erythematosus. *Medicine.* (Baltimore) 1.967; 46: 1.
- Alarcon-Segovia D. Drug induced lupus syndromes *Mayo. Clin. Proc.* 1.969; 44: 664.
- Benítez J. Debrisoquin oxidation polymorphism in a spanish population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1.988; 44: 74-77.
- Browning C.A. Accelerated constrictive pericarditis in procainamide induced systemic lupus erythematosus. *Am. J. Cardiol.* 1.984; 53: 376.
- Dove F.B. Drug induced lupus. *Hosp. Pract.* 1.993; 28(8): 14.
- Fritzier M.J. Antibodies to histones in drug induced and idiopathic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 1.978; 62: 560.
- Harmon C.E. Drug-induced lupus: clinical and serological studies. *Clin. Rheum. Dis.* 1.982; 8: 121.
- Hughes G.R.V. Recent development in drug related systemic lupus erythematosus. *Adverse Drug React. Bull.* 1.987; 123: 40.
- Hughes G.R.V. The heterogeneity of serological findings and predisposing host factors in drug induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1.981; 24: 1.070.
- Lennard M.S. Genetically determined adverse drug reactions involving metabolism. *Drug Saf.* 1.993; 9(1): 60-77.
- Levin G.M. A review of cyclic antidepressant-induced blood dyscrasias. *Ann. Pharmacother.* 1.992; 26(3): 378-383.
- Pirmohamed M. Idiosyncratic reactions to antidepressants: A review of the possible mechanisms and predisposing factors. *Pharmacol. Ther.* 1.992; 53(1): 105-125.
- Portanova J.P. Antihistone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone regions. *J. Immunol.* 1.987; 138: 446-451.
- Relling-M.V. Polymorphic drug metabolism. *Clin. Pharm.* 1.989; 8(12): 852-863.
- Schulz K.H. Cutaneous manifestations of drug allergy. En *Allergic Reactions to Drugs. Handbook of Experimental Pharmacology.* Editors A.L. Weck & J. Bundgaard. Springer-Verlag(Berlin). 1.983; Vol 63: 135-156.
- Shetty HGM. Disorders of muscle, bone, and connective tissue. En *Davies Textbook of Adverse Drug Reactions.* Oxford University Press. 4ª edic. 1.991; Pág. 491-513.

3.- NOTICIAS BREVES:

- RETIRADA DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA GAMMAGARD.

El pasado 22 de Febrero de 1994 la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, de acuerdo con la compañía farmacéutica Baxter, retiró del mercado todos los lotes de la especialidad farmacéutica Gammagard, por una posible transmisión del virus de la hepatitis C.

Esta especialidad, de uso exclusivo hospitalario en España, se prepara en la planta de fabricación de Baxter de Bélgica, cumpliendo la normativa vigente de hemoderivados de la Comunidad Europea.

Hasta el momento se han detectado algunos casos sospechosos de hepatitis C en España y en Suecia. Dicha

sospecha no afecta a otras gammaglobulinas de uso intravenoso.

El Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha recibido 5 sospechas de hepatitis en pacientes tratados con Gammagard.

El Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias ha analizado suero de tres de estos pacientes, confirmando la presencia de anticuerpos específicos frente al VHC en dos de ellos. Utilizando técnicas de amplificación se ha detectado genoma viral en uno de estos dos pacientes.

- MUERTE SUBITA Y VACUNACION CON DTP Y POLIO.

La aparición de un suceso inesperado después de la administración de un medicamento o vacuna es fundamento suficiente para comunicarlo a través del Programa de Tarjeta Amarilla que recoge «sospechas» de reacciones adversas a medicamentos, y si éste es grave o mortal, la necesidad de comunicarlo es aún mayor.

En el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid se ha recibido una comunicación de muerte súbita en un niño de 7 meses, 12 horas después de la vacunación con DTP y Polio. Durante los últimos meses en los medios de comunicación social se han publicado otros cuatro casos de muerte en niños menores de un año haciendo resaltar su aparición después de la administración de las vacunas.

Los episodios de muerte súbita en lactantes son siempre motivo de alarma social, más aún cuando ocurren tras un tratamiento médico o agrupados en el tiempo. De hecho estas situaciones han ocurrido con anterioridad, y en la literatura se han recogido varios casos de aparición de muerte súbita, coincidiendo con el período de invierno, después de la vacunación con DTP o con DTP y Polio, concretamente en Tennessee en 1.979 y 5 casos en Francia en marzo de 1.986.

La sospecha de que pudiera existir una relación causal entre los fallecimientos y la vacunación motivó la realización de varios estudios específicos en distintos países para determinar si la vacunación con DTP es un factor de riesgo en la aparición de muerte súbita, sin que se haya encontrado que exista una relación causa-efecto entre la administración de la vacuna DTP y la aparición de muerte súbita.

La muerte súbita en niños es una causa frecuente de mortalidad en la infancia (de 1 a 3 casos por 1.000 nacidos vivos en Francia), apareciendo el 90% de los casos en los 6 primeros meses de vida. Por otro lado el número de casos es

mayor en los meses de invierno y la inmunización con DTP y polio se realiza durante los primeros meses de vida; por lo que es esperable que aparezcan casos de muerte súbita coincidiendo temporalmente con la vacunación, sin que ello implique una relación causal entre la administración de la vacuna y la aparición de muerte súbita.

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha elaborado una nota informativa sobre el síndrome de muerte súbita del lactante y vacunación con DTP (difteria-tetanos-tos ferina) que adjuntamos más adelante, en la que se señala que los estudios realizados han demostrado que no existe una asociación causal, destacando asimismo los beneficios de los programas de vacunación contra la tos ferina.

BIBLIOGRAFIA

- Bouvier Colle M.H. Sudden infant death and immunization: an extensive epidemiological approach to the problem in France. *Winter 1.986. Intern. J. Epidemiol.* 1.989; 18: 121-126.
- Cherry J.D., Baraff L.J. The past, present and future of pertussis- The role of adults in epidemiology and future control (Speciality Conference). *West J. Med.* 1.989; 150: 319-328.
- Dittman S. Immunobiological preparations. En *Dukes M.N.G. Meyler's Side Effects of Drugs*. Elsevier Science Publishers. 12ª Edic. 1.992. Pág. 791-840.
- Fulginiti V.A. How safe are pertussis and rubella vaccines? A commentary on the Institute of Medicine report. *Pediatrics.* 1992; 89(2): 334-336.
- Hoffman H.J., Hunter J.C., Damus K. et al. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: Results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors. *Pediatrics.* 1987; 79(4): 598-611.
- Howson C.P., Fineberg H.V. The ricochet of magic bullets: Summary of the Institute of Medicine report, Adverse effects of pertussis and rubella vaccines *Pediatrics.* 1992; 89(2): 318-324.
- Mortimer E.A. Pertussis and its prevention: a family affair. *J. Infect. Dis.* 1.990; 161: 473-479.
- Roberts S.C. Vaccination and cot-deaths in perspective. *Arch. Dis. Child.* 1987; 62(7): 754-759.

SINDROME DE MUERTE SUBITA DEL LACTANTE Y VACUNACION DE DTP (Difteria-Tétanos y Tos ferina)

El síndrome de muerte súbita del lactante se reconoció como tal entidad a comienzo de los años 60. En la actualidad se acepta la definición elaborada, en 1.989 por el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, como «la muerte súbita e inesperada que ocurre en niños entre una semana y un año de edad y en los que un examen postmortem no demuestra ninguna causa de muerte».

En los últimos años se han realizado numerosas investigaciones para tratar de identificar los factores que intervienen en la aparición del síndrome de muerte súbita. En este contexto, la posible participación de la vacunación con DTP se ha investigado de forma exhaustiva. Numerosos estudios científicos realizados en distintos países de nuestro entorno como Francia, Reino Unido, Noruega y Estados Unidos, han demostrado que no existe una asociación de causa-efecto entre la administración de la vacuna DTP y el síndrome de muerte súbita. La asociación temporal que se ha observado en algunos casos puede ser explicada simplemente como una coincidencia casual teniendo en cuenta que la edad de máxima frecuencia del síndrome de muerte súbita coincide con la edad de la administración de la vacunación DTP.

Los beneficios que aporta la vacuna DTP son incuestionables. En España la vacunación masiva contra la tos ferina introducida a partir de 1.965 se ha seguido de una reducción espectacular del número de fallecimientos por esta enfermedad: en 1.951 se contabilizaron 551 fallecimientos (405 en menores de un año) atribuidos a esta enfermedad; en 1.968 esta cifra había disminuido a 14 defunciones y en 1.985 a una sola.

La eficacia de la vacuna contra la tos ferina ha podido ser corroborada tras las desafortunadas experiencias que han tenido lugar en tres países: Reino Unido, Suecia y Japón, en los que el descenso o interrupción de la vacunación, en poblaciones previamente bien vacunadas, dio como resultado la presentación de importantes epidemias de tos ferina con notable mortalidad asociada.

La mayoría de las vacunas se asocian a un riesgo bajo de complicaciones graves; la evaluación del beneficio de un programa de vacunación debe incluir una comparación entre el número de casos de enfermedad grave prevenidos por el programa y el número de casos graves debidos al programa.

Realizada esta evaluación, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, coincidiendo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, considera que las vacunaciones actualmente recomendadas, incluyendo la vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina, presentan una relación beneficio/riesgo claramente favorable, tanto para los individuos vacunados como para el conjunto de la población. Sería un error de graves consecuencias que la población influida por informaciones sensacionalistas carentes de rigor científico, abandonara el programa de vacunaciones que tan buenos resultados viene proporcionando a la sociedad.

4.- DETECCION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.

En este número del Boletín se refleja a través de tres ejemplos procedentes de nuestra Comunidad el interés que la comunicación de reacciones adversas mediante el Programa de Tarjeta Amarilla, puede tener en cuanto a la aparición de efectos adversos a fármacos y Salud Pública.

Una consulta sobre aparición de eosinofilia, trombopenia y pericarditis en un paciente tratado con un antidepresivo tricíclico dio lugar a una revisión sobre el posible mecanismo de producción de alteraciones de base inmunológica centrándonos en la enfermedad de lupus eritematoso; y plantear la necesidad de estudios específicos para valorar la repercusión clínica.

En el segundo ejemplo la aparición de varios casos de

hepatitis, posiblemente por el virus C, después del tratamiento con Gammagard (un hemoderivado que contiene inmunoglobulinas) permitió aproximarse a la magnitud del problema y aportó la información necesaria para tomar las medidas adecuadas.

En tercer lugar, el caso de aparición de muerte súbita en un lactante después de la vacunación con DTP sirve para recordar que el Programa de Tarjeta Amarilla recoge «Sospechas» de reacciones adversas y no reacciones adversas confirmadas. En este caso se han realizado numerosos estudios específicos para estudiar la participación de la vacunación DTP en la aparición de este síndrome sin que se haya encontrado una asociación causa-efecto.

Reacciones adversas que deben notificarse.

*** Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.**

*** Para todos los medicamentos:**

- Reacciones graves, es decir, que determinen el 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 Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dra. Mercedes Francés Foz, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dr. Antonio García García, Dr. L. Emilio García Pérez, Dr. Carlos Govantes Estesos, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. María Mendoza Rivera, Dr. Jesús de Rosendo González, Dr. Pedro-Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita, Dr. Pedro Zapater Hernández.
Secretaría de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico, Hospital La Paz).
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área de la Comunidad de Madrid).
C. Esteban Calvo (Farmacólogo Clínico, Centro de Farmacovigilancia).
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).
B. Garijo López (Farmacólogo Clínico, Dtra. Médica Laboratorios Abbott).
I. Galende Domínguez (Farmacólogo Clínico, Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).

C. Martínez Garrido (Jefa de Sección, Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal).
A. Gil Aguado (Jefe de Sección, Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz).
I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico, Hospital Clínico San Carlos).
V. Zunzunegui Pastor (Coordinadora de Epidemiología, Centro Universitario de Salud Pública).



Dirección General de Farmacia
y Productos Sanitarios
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos