

R. A. M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 5 N.º 1

Abril 1997

Indice

- 1.- REACCIONES ADVERSAS HEMATOLOGICAS CON TICLOPIDINA.
ANALISIS DE LAS NOTIFICACIONES RECOGIDAS EN EL SEFV.
- 2.- PUBLICACIONES DE REACCIONES ADVERSAS POR PROFESIONALES
DE LA C.A.M. AÑO 1996.
- 3.- NOTA INFORMATIVA DE LA COMISION NACIONAL DE FARMACO-
VIGILANCIA: TICLOPIDINA Y REACCIONES ADVERSAS HEMATOLOGICAS

1.- REACCIONES ADVERSAS HEMATOLOGICAS CON TICLOPIDINA.

La ticlopidina es un derivado de las tienopiridinas que inhibe la agregación plaquetaria inducida por la adenosin-difosfatasa (ADP) y otros agonistas, al parecer, por alterar la membrana plaquetaria e interferir con la interacción membrana-fibrinógeno mediante el bloqueo del receptor glucoproteico IIb/IIIa. La inhibición es dependiente del tiempo y de la dosis administrada. Dicho efecto se acompaña de un alargamiento del tiempo de hemorragia (Saltiel 1987).

La ticlopidina está disponible en España desde 1979 y desde 1987 es una especialidad de diagnóstico hospitalario, la pauta recomendada es 250 mg dos veces al día. Las

indicaciones para las que está autorizada son: 1.- prevención de las complicaciones trombóticas arteriales, después de haber sufrido un primer accidente cerebrovascular (ACV) de origen aterosclerótico, accidente isquémico transitorio (AIT), amaurosis fugaz o ictus menor. 2.- prevención de los accidentes trombóticos, en especial coronarios, en pacientes portadores de una arteriopatía crónica ocluyente de los miembros inferiores en estadio de claudicación intermitente. 3.- trastornos plaquetarios en circulación extracorpórea o hemodiálisis. 4.- prevención de eventos trombóticos arteriales en pacientes diabéticos insulín-dependientes con riesgo de progresión de retinopatía inicial.

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: 397-53-53
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.

En España existen dos especialidades que contienen clorhidrato de ticlopidina con dos presentaciones cada una: Tiklid® (Sanofi Winthrop) con envases de 20 y 50 comprimidos de 250 mg, Ticlone® (Berenguer Infale) con envases de 20 y 50 comprimidos de 250 mg.

Los datos de eficacia de ticlopidina se basan en ensayos clínicos realizados en pacientes con alto riesgo de trombosis arterial: pacientes con AIT o ACV reciente y pacientes con arteriopatías periféricas.

En el Canadian-American Ticlopidine Study (CATS), estudio doble ciego frente a placebo realizado en 1072 pacientes con ictus previo reciente, con un promedio de seguimiento de 24 meses, la ticlopidina administrada a una dosis de 250 mg cada 12 horas redujo la incidencia de ictus, infarto de miocardio o muerte de origen vascular en un 30,2% en relación al placebo (Gent 1989).

En el ensayo clínico Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS) se incluyeron 3069 pacientes con AIT o ictus menor con el fin de comparar la eficacia de ticlopidina, 500 mg al día, frente al ácido acetilsalicílico (AAS), 1300 mg al día, en la prevención secundaria de ACV o muerte. Para el parámetro combinado de muerte por cualquier causa y ACV a los 3 años la incidencia fue del 17% para la ticlopidina y del 19% para el AAS, con una reducción del riesgo relativo con ticlopidina del 12% (IC_{95%}: -2 a -26) (Hass 1989).

Los principales ensayos clínicos realizados en pacientes con claudicación intermitente secundaria a una arteriopatía periférica demuestran que 500 mg al día de ticlopidina mejoran la tolerancia a la marcha durante períodos de tratamiento de 6 a 21 meses. En el Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS) se observó con ticlopidina, comparada con placebo, una reducción del 29,1% en la mortalidad asociada a enfermedad vascular de pacientes con claudicación intermitente, sobre todo a causa de su acentuado efecto sobre la mortalidad por cardiopatía isquémica. También, la incidencia de infarto agudo de miocardio, ACV o AIT en pacientes con claudicación intermitente se redujo de manera significativa con la ticlopidina durante un período medio de 5,6 años (Janzon 1990).

Sin embargo, aparecen reacciones adversas en más del 50% de los pacientes tratados con ticlopidina. La mayoría, 30-40%, afectan el tracto gastrointestinal: náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y diarrea.

La incidencia de neutropenia en los dos principales ensayos clínicos sobre eficacia de ticlopidina (CATS y TASS) fue: Neutropenia (definida en estos estudios como un recuento de neutrófilos inferior a 1200/mm³) apareció en 50 de los 2048 pacientes (2,4%) que recibieron ticlopidina. La neutropenia moderada (451-1200/mm³) se produjo en 33 pacientes (1,6%) de los 2048 tratados con ticlopidina; debieron suspender el tratamiento 11 pacientes, recuperándose a los pocos días, en los 22 restantes la neutropenia fue transitoria y no fue necesaria la suspensión del tratamiento. Una neutropenia severa y/o agranulocitosis

(definida como un nº de neutrófilos inferior a 450/mm³) ocurrió en 17 de 2048 pacientes (0,8%) tratados con ticlopidina. El comienzo de la neutropenia severa tuvo lugar entre la tercera semana y el tercer mes de iniciado el tratamiento.

Las reacciones adversas hematológicas asociadas al uso de ticlopidina registradas en la FDA desde su comercialización en octubre de 1991 hasta marzo de 1995 son las siguientes: 13 casos de anemia aplásica, 87 de agranulocitosis, 18 de pancitopenia, 45 de neutropenia, 25 de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y 21 de trombocitopenia. De los 188 casos, 36 (19%) fueron mortales. En la mayor parte de los casos las discrasias sanguíneas se normalizaron una vez suspendida la administración de ticlopidina, salvo en las PTT cuyo desarrollo fue fulminante y frecuentemente mortal. Los pacientes desarrollaron los síntomas después de un tiempo medio de 30-45 días tras el inicio de tratamiento con ticlopidina (Wysowski 1996).

A partir de una búsqueda de eventos adversos hematológicos registrados en todo el mundo hasta el final de 1994 y asociados con el empleo de ticlopidina, La Roche Global Pharmacoeconomics señala que hay un total de 645 casos registrados de anemia aplásica, supresión de la médula ósea, pancitopenia y agranulocitosis, de los cuales 102 (16%) resultaron mortales (Barnett 1995).

Notificaciones recogidas en el SEFV.

En 1984 la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios decide incluir el producto en la lista de especialidades de uso hospitalario al aparecer en la literatura médica los primeros casos de agranulocitosis y hepatopatía. En 1987 es reclasificada como especialidad de diagnóstico hospitalario y en 1990 se amplían las indicaciones incluyendo la prevención de las complicaciones trombóticas arteriales después de haber sufrido un primer ACV o AIT.

En la base de datos del Sistema Español de

Tabla I. Notificación de reacciones adversas hematológicas.

Reacción Adversa	Frecuencia n (%)	Desenlace Mortal n (%)
Agranulocitosis	40 (48'8)	4 (30'7)
Anemia aplásica	15 (18'3)	5 (38'5)
Leucopenia	7 (8'5)	1 (7'7)
Neutropenia	7 (8'5)	---
Púrpura*	5 (6'1)	---
Púrpura Trombótica	3 (3'7)	2 (15'4)
Trombocitopenia	2 (2'4)	1 (7'7)
Pancitopenia	2 (2'4)	---
Púrpura Trombocitopénica	1 (1'2)	---
TOTAL	82 (100)	13 (100)

* Incluye las notificaciones con este diagnóstico y las que registran hemorragias sugestivas de un síndrome hemorrágico unido a una púrpura (petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias, metromenorragias, hemorragias conjuntivales o retinianas y bullas orales hemorrágicas).

Farmacovigilancia (FEDRA) están registradas hasta el 20-3-97 un total de 239 notificaciones de reacciones adversas en las que ticlopidina es uno de los fármacos sospechosos de haber producido la reacción. En 82 notificaciones (el 34,3% de las notificaciones de ticlopidina) se comunican reacciones adversas hematológicas. La distribución de las reacciones adversas de tipo hematológico se muestra en la **Tabla I**.

Se recuperaron sin secuelas 59 (71,5%) casos, el desenlace fue mortal en 13 (15,9%), al registrar la notificación no se había producido la recuperación en 6 (7,3%) y el desenlace es desconocido en 4 (4,9%). El mayor porcentaje de reacciones hematológicas mortales asociadas a ticlopidina se produjeron por anemia aplásica, agranulocitosis y púrpura trombótica trombocitopénica.

La mayoría de las notificaciones proceden de notificación espontánea: a través de tarjeta amarilla 52 casos (63,4%), de publicaciones médicas 7 (8,5%) y de la Industria Farmacéutica 5 (6,1%). De estudios en Fase IV (experimentales u observacionales) proceden 18 casos (22%).

Agranulocitosis: Hay 40 notificaciones de agranulocitosis asociadas a ticlopidina en FEDRA, lo que representa un 48,8% de las reacciones adversas hematológicas y un 16,7% del total de reacciones adversas.

La edad (media \pm DE) es de 64 \pm 10 años y 6 (15%) son mujeres. En el 50% de los casos el período de exposición, tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el comienzo de la reacción adversa, fue de 32 días (Rango: 14-120) y en más del 95% de los casos el tiempo fue inferior a 53 días.

El desenlace fue mortal en 4 casos (10%). La duración de las reacciones adversas no mortales en las que se había registrado las fechas de inicio y final de la reacción (n = 32), fue en el 50% de los casos de más de 9 días (Rango: 2-40).

Anemia aplásica: La media de edad de los 15 pacientes que presentaron anemia aplásica fue de 68 años \pm 13 años, 7 mujeres y 8 hombres. El período de exposición fue menor de 48 días en el 50% de los casos (Rango: 24-71).

El desenlace fue mortal en 5 casos (33,3%). La duración de la anemia aplásica para las reacciones no mortales en las que se especificaron las fechas de inicio y final (n = 6) fue menor de 43,5 días en el 50% de los casos (Rango: 21-458), sólo un caso superó los 70 días de duración.

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT): Se han notificado tres casos de PTT, en dos el desenlace fue la muerte. Los casos con desenlace mortal se produjeron en dos varones de 68 y 73 años de edad y el período de exposición no superó los 30 días, 28 y 10 días respectivamente.

Aproximación al cálculo de incidencia de agranulocitosis y anemia aplásica.

El número de envases prescritos de las distintas presentaciones de las dos especialidades que contienen

Tabla II.- Incidencia de agranulocitosis y anemia aplásica asociadas a Ticlopidina entre 1992-1996.

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTAL
DDD/año	95	18.814	24.723	32.855	42.442	47.377	166.212
Nuevos tratamientos	----	18.720	5.909	8.132	9.586	4.936	47.283
Agranulocitosis							
V. absoluto	----	6	1	11	5	7	30
I/ años de Tto	----	3,2	0,4	3,3	1,1	1,5	1,8
I/Nuevos	----	3,2	1,7	13,5	5,2	14,2	6,34
Aplasia							
V. absoluto	----	5	3	2	0	3	13
I/ años de Tto	----	2,7	1,2	0,6	---	0,63	0,78
I/Nuevos	----	2,7	5,1	2,5	---	6,0	2,75

I/ Años de Tto= Valor absoluto del evento dividido entre la DDD/año por 10.000. I/Nuevos= Valor absoluto del evento dividido entre los Nuevos tratamientos por 10.000

ticlopidina se ha obtenido a partir de la base de especialidades farmacéuticas del Ministerio de Sanidad y Consumo, esta información nos permite calcular los mg totales de ticlopidina prescritos cada año; al dividir los mg totales entre 365 días de tratamiento obtenemos los mg de ticlopidina prescritos cada día; si se administra en una pauta de 500 mg/día (DDD) obtenemos el número de DDD prescritas cada día del año. El tratamiento con ticlopidina es crónico, por lo tanto esta cifra se aproxima al número de pacientes tratados en un año. Las diferencias de consumo de un año a otro corresponderían al número de pacientes nuevos en tratamiento cada año. Estos datos deben interpretarse como una aproximación al consumo real de ticlopidina, ya que pueden no coincidir con el número de envases vendidos ni el de consumidos.

La evolución del consumo de ticlopidina en España desde 1991 hasta finales del año 1996, estimado según los criterios descritos en el párrafo anterior, se muestra en la **Tabla II**. Si consideramos toda la población española, como potencialmente expuesta, el consumo en 1996 es de 12 DDD por año/10.000 habitantes; sin embargo, la ticlopidina es un fármaco utilizado en subgrupos con edades altas, la edad del 90% de los pacientes en los que se han notificado reacciones adversas con ticlopidina es superior a 48 años, por lo que hemos calculado el consumo para la población española con edad mayor o igual de 50 años, asumiendo una población de 12.461.803 en 1996 según la proyección de población de ambos sexos a partir del censo de 1991 (Datos del INE). El consumo es de 38 DDD por año por 10.000 habitantes con edad igual o superior a 50 años.

En todos los casos de agranulocitosis y anemia aplásica notificados en FEDRA asociados a ticlopidina constaba al menos el año de inicio de la reacción, por lo que conocemos el número de casos cada año. De los 40 casos de agranulocitosis 30 se habían producido en los últimos 5 años y de igual forma 13 de los 15 casos de anemia aplásica. La incidencia de agranulocitosis desde 1992 oscila entre 0,4 a 3,3 por 10.000 DDD y año y la de anemia aplásica entre 0,6 y 2,7 por 10.000 DDD y año. Los datos de FEDRA, así como los de la literatura indican que los casos de anemia aplásica y de agranulocitosis se producen mayoritariamente durante los tres primeros meses de tratamiento, por lo que la población

en riesgo no es el total de pacientes expuestos, sino los pacientes que inician nuevo tratamiento. La incidencia de agranulocitosis desde 1992 oscila entre 1,7 y 14,2 por 10.000 nuevas DDD y año con una incidencia acumulada de 6,34 por 10.000 nuevas DDD y año; la de anemia aplásica entre 2,5 y 6 por 10.000 nuevas DDD y año con una incidencia acumulada de 2,75 por 10.000 nuevas DDD y año (Tabla II).

CONCLUSIONES

Se ha producido un incremento en el número de notificaciones de reacciones adversas hematológicas asociadas a ticlopidina, todo hace sospechar que debido más a un incremento en el número de pacientes expuestos que a un aumento de la tasa de notificación.

La incidencia de agranulocitosis en los ensayos clínicos es de 0,8% mientras que la incidencia acumulada estimada por nosotros es de 6,3 por 10.000 nuevos tratamientos, esto significa que sólo se han notificado el 8% de los casos de agranulocitosis.

La incidencia de anemia aplásica estimada en este análisis es de 2,75 por 10.000 nuevos tratamientos. Aunque la incidencia de agranulocitosis y de anemia aplásica estimada con este método es probablemente inferior a la real, es alta. Los efectos adversos de la ticlopidina deben ponerse en relación a sus datos de efectividad para así poder valorar el efecto neto. En los subgrupos de población en los que no ha demostrado eficacia el balance neto será, sin lugar a dudas, negativo; sin embargo, en aquéllos en los que sí la ha demostrado, la relación beneficio-riesgo deberá establecerse

frente a la aspirina, única alternativa terapéutica existente.

La mortalidad de las reacciones adversas hematológicas con ticlopidina según los datos de las notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia es del 16%; en el caso de las agranulocitosis es del 10% y en las anemias aplásicas del 33%.

En casi todas las ocasiones, las reacciones adversas hematológicas se producen los tres primeros meses de tratamiento con ticlopidina lo que apoya que los controles hematológicos quincenales recomendados ayudarían a prevenir tales reacciones adversas.

BIBLIOGRAFIA

- Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:774-776.
- Domínguez JC, Nieto P, Guerra F et al. Utilización de ticlopidina en atención primaria. *At Primaria* 1995;16:137-140.
- Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1220.
- Hass WK, Easton JD, Adams Jr HP et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989;321:501-507.
- Janzon L, Bergqvist D, Boberg J et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication: effects of ticlopidine. *J Int Med* 1990;227:301-308.
- Saliel E, Ward A. Ticlopidine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in platelet-dependent disease states. *Drugs* 1987;23:222-262.
- Wysowski DK, Bacsanyi J. Blood dyscrasias and hematologic reactions in ticlopidine users. *J Am Med Assoc* 1996;276:952.

2.- PUBLICACIONES DE REACCIONES ADVERSAS POR PROFESIONALES DE LA C.A.M. AÑO 1996.

La comunicación de casos en revistas especializadas es aún una de las formas más conocida de poner en conocimiento de otros profesionales sanitarios las sospechas de nuevas reacciones adversas a medicamentos y ha sido de gran valor para alertar a los médicos sobre nuevas enfermedades asociadas a la utilización de medicamentos; sin embargo, entre la aparición de la reacción adversa, el envío al editor y la publicación transcurre un tiempo que en la mayoría de los casos es cercano al año o incluso mayor. Por el contrario, el establecimiento de programas sistematizados de recogida de sospechas de reacciones adversas permite adquirir un mejor conocimiento de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos de forma rápida y ha demostrado ser útil en la detección precoz de numerosas reacciones adversas previamente desconocidas.

Para aprovechar la información contenida en las comunicaciones de la literatura cada centro regional del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) tiene

encomendada la revisión sistemática de varias publicaciones nacionales, lo que permite ampliar la información existente si ya ha sido comunicada o, en su defecto, incorporar los casos de reacciones adversas publicados y no comunicados a través del sistema de notificación espontánea mediante Tarjeta Amarilla (TA).

Los Laboratorios Farmacéuticos colaboran con el SEFV notificando las sospechas de reacciones adversas que les son enviadas de forma directa por los profesionales sanitarios y aportan las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de las que tienen conocimiento, producidas en nuestro país con sus especialidades registradas.

Todos estos casos son incluidos, descartando duplicidad, en la base nacional de sospechas de reacciones adversas del SEFV (FEDRA). Aproximadamente el 90% de las notificaciones contenidas en FEDRA son enviadas por los profesionales sanitarios mediante la cumplimentación de

tarjetas amarillas, aunque en ocasiones, como en la anemia aplásica por ticlopidina, el porcentaje de reacciones adversas con un origen diferente se incrementa. Esta base permite análisis como los expuestos en el primer artículo de este boletín.

El mayor problema de los sistemas de notificación espontánea, común a todos los países en los que está implantado e independiente del modelo de notificación que se utilice, es el de la infranotificación. Nos hemos propuesto realizar una valoración de la infranotificación de los profesionales de la Comunidad de Madrid mediante el análisis de los casos de sospechas de reacciones adversas publicados por profesionales de la Comunidad durante el año 1996. También hemos querido conocer el retraso producido entre la aparición de la reacción adversa y el envío o la aceptación del artículo, así como la viabilidad de validar,

para evitar duplicidades, codificar y analizar la asociación de causalidad de los eventos adversos notificados con el fármaco sospechoso y por lo tanto la posibilidad de incorporar estas sospechas de reacciones adversas en FEDRA.

La revisión se ha realizado con la siguiente estrategia de búsqueda: Año de publicación 1996, "case" o "case report" y "-adverse-effects" en los descriptores y Madrid en dirección, de Enero-Diciembre de 1996 de las bases de datos Excerpta Medica Drugs and Pharmacology® y Medline®.

Hemos encontrado 32 y 147 artículos en cada base de datos, respectivamente. Hemos excluido, mediante comprobación, los artículos duplicados y los casos que no correspondían a sospechas de reacciones adversas asociadas a fármacos. Fueron seleccionados de esta manera 28 artículos,

Tabla I.- Datos mínimos que se solicitan en una TA que aparecen recogidos en los casos publicados .

PARAMETROS ANALIZADOS	CASOS n (%)
INICIALES DEL PACIENTE	0
EDAD	26 (100)
SEXO	24 (92)
REACCION ADVERSA	
Descripción	26 (100)
Fecha inicio	6 (23)
Fecha fin	5 (19)
Duración	19 (73)
FARMACO	
Principio activo	25 (96)
Fecha inicio	8 (31)
Fecha fin	6 (23)
Tº hasta la RA	24 (92)
Pauta (dosis/frecuencia)	15 (58)
TOTAL	26

6 artículos no han sido revisados por no estar la revista en ninguna de las bibliotecas de la Comunidad de Madrid.

En los 22 artículos se describen 26 casos de sospechas de reacciones adversas, 6 estaban ya incluidos en FEDRA, 4 por haber sido notificados al Centro y 2 por haber sido introducidos por el centro regional encargado de la revisión de las revistas en las que estaban publicados. La tasa de notificación al Centro es de 4 de 26 (15%), similar a la calculada en el artículo anterior para agranulocitosis asociada a ticlopidina.

En 9 de los casos publicados (35%) la reacción adversa era grave, en 15 (58%) moderada, 8 reacciones moderadas requirieron o prolongaron el ingreso en el hospital, por lo tanto 17 (65%) cumplían los criterios de gravedad de la Comunidad Económica Europea. La asociación entre la reacción adversa y el fármaco era desconocida en 8 (31%), era conocida a partir de otros casos publicados o notificados a sistemas de farmacovigilancia en 7 (27%) y conocida a partir de la ficha técnica del medicamento o de la literatura de referencia (Martindale, Meyler's) en 11 (42%). En 3 (12%) la reacción era grave según los criterios de la CEE y desconocida, por lo que hubieran podido generar una alerta.

En 9 casos constaba la fecha de inicio de la RA o estaba disponible por corresponder a casos notificados además mediante TA, 3 se habían producido en el año 1992, 2 en 1993, 2 en 1994 y 2 en 1995. La fecha de envío o de aceptación del artículo constaba en 16, en un rango comprendido entre Mayo de 1994 a Diciembre de 1995. En 6 casos se pudo calcular el tiempo transcurrido entre la aparición de la RA y el envío del artículo o la aceptación para su publicación, en cuatro superó el año y en dos los tres años. La revisión de la literatura no nos permite establecer el tiempo real en el que se han producido las reacciones adversas a medicamentos, parece haber un retraso de al menos un año entre el aparición de la reacción y el envío de ésta a los editores, retraso al que hay que añadir el producido hasta la publicación del artículo, aunque esta afirmación se sustenta en un número de casos pequeño.

En la **Tabla I** aparece el número de casos en los que constan los datos mínimos que son recogidos por el formulario de la Tarjeta Amarilla.

En ninguno de los casos publicados aparecen las iniciales del paciente, este dato resulta muy útil para evitar la duplicidad cuando se realizan revisiones de las notificaciones y es ya frecuente que conste en los casos publicados por profesionales de otros países. De nuevo observamos el bajo porcentaje de casos en los que aparece descrita la fecha real; sin embargo, el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de la reacción adversa aparece en el 92% de los casos y la duración en el 73%, así como el efecto de la retirada del fármaco, que aparece en el 96% de los casos (**Tabla II**).

La pauta de tratamiento, dosis del fármaco y frecuencia, sólo consta en el 58% de los casos (**Tabla I**); en los que no

Tabla II.- Parámetros del algoritmo de Causalidad que pueden ser aplicados a partir de la información contenida en los artículos.

CASOS	N
SECUENCIA TEMPORAL	26
EFFECTO DE LA RETIRADA	25
REEXPOSICION	26
CAUSAS ALTERNATIVAS	26
TOTAL 26	

consta la dosis es frecuente la descripción en relación a un peso o superficie corporal, que no figuran en el artículo.

A pesar de la escasa precisión en los datos de las fechas de la RA y del tratamiento, se hubiera podido aplicar un algoritmo, para establecer la relación de causalidad entre el fármaco sospechoso y la reacción adversa, en la práctica totalidad de los casos (Tabla II).

La notificación de casos aislados de sospechas de reacciones adversas son sólo señales de alerta, que generan hipótesis de trabajo que deberán ser comprobadas posteriormente mediante estudios con la metodología adecuada. Muchos investigadores realizan revisiones de la literatura cuando comunican una sospecha de reacción adversa, con el ánimo de apoyar el conocimiento previo de la reacción en algunos casos y en otros para asegurar que es el primer caso descrito. La referencia a los distintos sistemas de notificación espontánea europeos, a los casos registrados en la FDA (procedentes también de notificación espontánea pero vehiculizados a través de los laboratorios farmacéuticos) e incluso a los datos conjuntos de la OMS es una práctica cada vez más frecuente en los países de nuestro entorno; en ninguno de los casos evaluados en este artículo se hace referencia a casos similares de la base del SEFV, a pesar de que en varios artículos se hace una revisión de los casos descritos en la literatura. Esto nos hace suponer que los profesionales de la Comunidad de Madrid desconocen que la información que generan al notificar es también información de la que disponen y que tienen acceso a ella no sólo a través de los Boletines de Farmacovigilancia o, indirectamente, a través de las notas de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia.

Los sistemas de notificación espontánea no permiten, por ellos mismos, obtener datos de incidencia. Sin embargo, se puede realizar una aproximación al cálculo del riesgo de una determinada reacción adversa si se dispone de datos de consumo del área donde se han originado las notificaciones, tal y como hemos visto en el artículo anterior. En los casos publicados de la Comunidad de Madrid sería imposible realizar perfiles temporales ya que en la mayoría no consta ninguna fecha que permita situar la reacción adversa en tiempo real.

El análisis de la distribución de los casos por áreas

sanitarias de la Comunidad nos confirma los datos que ya vimos en el anterior Boletín (R.A.M.), ya que las áreas 9 y 5 son las de mayor tasa de notificación.

Del análisis de los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos producidas en la Comunidad de Madrid y publicadas en revistas registradas en Medline® y Excerpta Médica Drugs and Pharmacology® se confirma también que la Comunidad de Madrid tiene un tasa de notificación inferior al 15% de los casos publicados. Es posible que esta tasa sea actualmente algo mayor, ya que parte de los casos publicados ocurrieron probablemente coincidiendo con el comienzo del Centro de Farmacovigilancia y por lo tanto con el período de implantación y difusión del Sistema de Notificación Espontánea en nuestra Comunidad y desde entonces, hemos venido observando un progresivo incremento del número de notificaciones y de nuevos profesionales que se incorporan al programa.

Aunque la revisión sistemática anual de los casos publicados nos permitirá incorporar sospechas de reacciones adversas a fármacos con información suficiente para su posterior evaluación, este sistema no nos ayudará en la detección precoz de alertas, dado el retraso que creemos se está produciendo entre la aparición de la reacción adversa y la comunicación a los editores. Este retraso se incrementa si tenemos en cuenta que los casos no aparecen inmediatamente en las bases de datos, de hecho, al hacer la búsqueda bibliográfica hasta Diciembre de 1996 somos conscientes que existe un porcentaje de artículos publicados en los últimos meses de 1996 que todavía no han sido incluidos en las fuentes bibliográficas.

Sabemos el esfuerzo adicional que supone enviar a publicar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, por ese motivo los sistemas de notificación espontánea tienen en común la utilización de formularios simples, con los datos imprescindibles para poder realizar análisis posteriores y que supongan el menor tiempo posible para el profesional que los cumplimenta.

La mayoría de las notificaciones que llegan al Centro son enviadas por médicos de atención primaria y sin embargo, en

Tabla III.- Distribución de los casos publicados y de la tasa de notificación, a través de TA, por áreas sanitarias.

AREA	CENTRO	CASOS PUBLICADOS	CASOS NOTIFICADOS	TASA 1996 /100.000
1	H. Gregorio Marañón	3	--	5
	H. Niño Jesús	3	--	--
4	H. Ramón y Cajal	3	--	1'3
	H. La Paz	4	2	11
5	C.S. C. Periodistas	1	--	--
	H. Puerta de Hierro	2	--	3
6	F. Jiménez Díaz	2	--	--
	H. Clínico S. Carlos	4	--	2'4
9	H. Severo Ochoa	2	2	34
11	H. Doce Octubre	2	--	6

AREA: Área Sanitaria de la C.A.M. TASA: Tasa de notificación espontánea por 100.000 habitantes en la C.A.M. en 1996.

la revisión que hemos realizado sólo uno de los casos estaba publicado desde un Centro de Salud. La notificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos al Centro de farmacovigilancia no es incompatible con su publicación posterior y consideramos interesante la difusión de los casos graves y desconocidos entre los profesionales sanitarios por todos los medios disponibles. Para ello el Centro pone a su disposición sus recursos bibliográficos y técnicos.

CITAS BIBLIOGRAFICAS DE LOS CASOS REVISADOS

- Alonso JL, Nieto Y, López JA et al. Ifosfamide encephalopathy and methylene-blue: A case report [2]. *Ann Oncology* 1996;7(6):643-644.
- Barranco P, Domínguez C, López Serrano C, et al. Local reaction to ocular disodium cromoglycate. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1996;51(2):133-134.
- Becares J, Pérez F, García B, De Juana P, et al. Síndrome de hombre rojo por vancomicina en el lactante: descripción de un caso. *Farm Hosp* 1996;20(2):138-140.
- Cobo J, Ruiz MF, Figueroa MS, Antela-A, et al. Retinal toxicity associated with didanosine in HIV-infected adults [6]. *AIDS* 1996;10(11):1297-1300.
- Conde Salazar Gómez L, Guimaraens DD, González MA, et al. Fotodermatitis alérgica de contacto por bencidamina. *Actas Dermo Sifiliogr* 1996;87(6):310-314.
- De Argila D, Domínguez JD, Iglesias L. Taxol-induced acral erythema. *Dermatology* 1996;192(4):377-378.
- De Sequera P, Albalade M, Hernández J, et al. Acute renal failure due to sulphadiazine crystalluria in AIDS patients. *Postgrad Med J* 1996;72(851):557-558.
- Del Pozo J, De Lucas R, Suárez Marrero MC, et al. Toxic epidermal necrolysis: Treatment with cyclophosphamide [1]. *J Dermatol Treat* 1996;7(2):127.
- Díaz Simón R, Díaz Pedroche C, González Gómez C, et al. Síndrome confusional agudo como efecto adverso a isoniácida [1]. *Rev Clin Esp* 1996;196(1):58.
- García Benayas E, Barnes MT, García Lacalle C, et al. Interacción múltiple entre carbamazepina, diltiazem y fenitoína: valoración farmacológica y consecuencias clínicas en un paciente. *Farm Hosp* 1996;20(2):119-124.
- Gimbel Moral LF, De Miguel Sánchez C, et al. Erupción fija medicamentosa causada por alopurinol. *Med Clin* 1996;106(3):119.

- Ibáñez MD, Alonso E, Muñoz MC, Martínez E, et al. Delayed hypersensitivity reaction to paracetamol (acetaminophen). *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 1996;1(2):121-123.
- Iruela LM, Remington G, Adams M. Risperidone and obsessive-compulsive symptoms [7]. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(1):85-86.
- Lizasoain J, Rubio FA, Erdozaín JC, et al. Folliculitis and mesalamine [4]. *Am J Gastroenterol* 1996;91(4):819-820.
- Llamas P, Cabrera R, Lozano IF, et al. Bloqueo auriculo-ventricular completo asociado al 'síndrome del ácido retinoico': una asociación no descrita previamente. *Sangre* 1996;41(1):69.
- López González Cobos C, Recarte García Andrade C, et al. Crisis hipercalcémica por vitamina D [1]. *An Medicina Interna* 1996;13 (2):96-97.
- Martínez MG, de Miguel CF, Lazáro AD, et al. Fixed exanthema due to paracetamol. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6(2):131-132.
- Merino P, Pelaez C, Luque M, et al. Severe toxic optic neuropathy and isoniazid. *Infect Dis Clin Pract* 1996;5(4):279-281.
- Mora I, Sánchez Yus E, Sánchez Lozano JL, et al. Lesiones cutáneas del coma inducido por drogas en una paciente neurológica no comatosa. *Actas Dermo Sifiliogr* 1996;87(6):315-319.
- Moreno Ancillo A, Martín Muñoz F, Martín Barroso JA, et al. Anaphylaxis to 6-alpha-methylprednisolone in an eight-year-old child. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(5):1169-71.
- Muñoz Ruiz AI, Calvo Elipse A, Guerrero Vega E, et al. Pancreatitis y síndrome de secreción inadecuada de ADH asociados a amiodarona. *An Med Interna* 1996;13(3):125-126.
- Navarro JF, Quereda C, Quereda C, et al. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis* 1996;27(3):431-434.
- Ortega L, Iruela LM, Ibáñez Rojo V, et al. Zolpidem after long-acting benzodiazepines: Possible interaction. *J Drug Dev Clin Pract* 1996;8(1):45-46.
- Ortega NR, Barranco P, Serrano CL, et al. Delayed cell-mediated hypersensitivity to tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1996;34(2):139.
- Ortíz Frutos FJ, Quintana I, Soto T, et al. Delayed hypersensitivity to penicillin. *European J Allergy Clin Immunol* 1996;51(2):134-135.
- Oteo FJ, Alonso Pulpón L, Díez JL, et al. Microangiopathic hemolytic anemia secondary to cyclosporine therapy in a heart and liver transplant recipient [6]. *J Heart Lung Transplant* 1996;15(3):322-324.
- Real Rodríguez B, Ruibal JL, Grande Rodríguez S, et al. Síndrome neuroléptico maligno en un adolescente. Tratamiento con dantroleno, bromocriptina y diazepam. *An Esp Pediatr*. 1996;44(1):60-62.
- Torre I, López Herce J, Vázquez P. Anaphylactic reaction to liposomal amphotericin B in children [2]. *Ann Pharmacother* 1996;30(9):1036-1037.

3.- NOTA INFORMATIVA: TICLOPIDINA Y REACCIONES ADVERSAS HEMATOLOGICAS

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha tratado en sus reuniones de marzo y julio de 1996 la relación beneficio-riesgo de la ticlopidina, un antiagregante plaquetario cuya indicación principal es la prevención secundaria del accidente cerebrovascular (ACV) y el accidente isquémico transitorio (AIT). El motivo por el que se trató esta cuestión fue la detección a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de un número creciente de notificaciones de sospechas de casos de agranulocitosis y anemia aplásica relacionados con la ticlopidina.

La Comisión ha revisado la casuística reunida por el Sistema Español de Farmacovigilancia, así como las publicaciones relativas a la eficacia, seguridad y utilización en la práctica de la ticlopidina. Asimismo ha comparado el perfil beneficio-riesgo de la ticlopidina con el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de hasta 300 mg/día, que es el antiagregante plaquetario de referencia. Las conclusiones fueron:

- La ticlopidina da lugar a una elevada incidencia de reacciones hematológicas graves como agranulocitosis (0'8% de los pacientes tratados), anemia aplásica (al menos 1/25.000 pacientes) y púrpura trombocitopénica trombótica. Estas reacciones adversas ocurren mayoritariamente durante los primeros tres meses de tratamiento y su letalidad, según los datos de las notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia, es del 3% para agranulocitosis y del 33% para la anemia aplásica.

- Los resultados del principal ensayo clínico comparativo entre la ticlopidina y ácido acetilsalicílico en la prevención de accidentes vasculares cerebrales (Ticlopidin Aspirin Stroke Study) con tres años de seguimiento, sugieren un efecto de la ticlopidina en la prevención del ictus ligeramente superior al de AAS, aunque no hubo diferencias en la mortalidad con ambos fármacos. Un 62'3% de los pacientes tratados con la ticlopidina y un 53'2% de los tratados con AAS presentaron algún efecto indeseable. En los ensayos

clínicos realizados en la misma indicación (prevención secundaria del ictus tras un AIT) el ácido acetilsalicílico a dosis bajas ha dado lugar a una incidencia de hemorragia gastrointestinal superior al placebo entre 0'3 y 0'8% durante más de dos años de tratamiento. Los estudios observacionales ofrecen resultados consistentes con estas cifras. La Comisión considera que, a la luz de estos datos, la relación beneficio-riesgo es más favorable para el ácido acetilsalicílico a dosis bajas.

- En España un tercio de las prescripciones de la ticlopidina son para indicaciones no autorizadas para este fármaco, sobre todo para la prevención de la cardiopatía isquémica. La ticlopidina no ha mostrado eficacia clínica en esta indicación. A esto hay que añadir que los datos disponibles indican que no se cumple la recomendación de realizar recuentos hematológicos quincenales durante los tres primeros meses de tratamiento. Estas pruebas pueden ayudar

a detectar las reacciones adversas hematológicas graves (agranulocitosis, anemia aplásica y púrpura trombótica) asociadas con la ticlopidina y disminuir su letalidad.

Sobre la base de todo ello la Comisión recomienda:

- 1.- Considerar la ticlopidina como antiagregante de segunda elección en la prevención secundaria de ACV o AIT en pacientes que no toleren el ácido acetilsalicílico.
- 2.- Respetar estrictamente las indicaciones autorizadas para este medicamento y recordar que la ticlopidina no está autorizada para la prevención de cardiopatía isquémica (excepto en los pacientes con claudicación intermitente).
- 3.- Cumplir rigurosamente la norma de realizar controles hematológicos, al menos quincenales durante los tres primeros meses de tratamiento.

Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dr. Jesús Frias Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dra. M. Angeles Gálves Múgica, Dr. Antonio García García, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. Belén Ruiz Antorán, 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). | A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz). |
| E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área. Comunidad de Madrid). | I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid). |
| C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínica. Centro de Farmacovigilancia). | C. Martínez Garrido (Jefa de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal). |
| J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia). | E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos). |
| I. Galende Domínguez (Farmacóloga Clínica. Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid). | |

Comunidad de Madrid



CONSEJERÍA DE SANIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES



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

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos