

# Análisis de las reacciones adversas a medicamentos publicadas en ACTAS DERMOSIFILIOGRÁFICAS desde 1997 a 2002

José Boada, Ana Aldea, Marcelino García y Eduardo Fernández

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de Canarias. Centro Autonómico de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. 38071 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

**Resumen.**—*Introducción.* Dado que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) cutáneas son las más frecuentes después de las digestivas, se han analizado las comunicadas a ACTAS DERMOSIFILIOGRÁFICAS (ADS) entre 1997 y 2002 para conocer el grado de colaboración de los dermatólogos españoles con el Sistema Español de Farmacovigilancia.

*Métodos.* Se han buscado en ADS, desde enero de 1997 a diciembre de 2002, todas las comunicaciones y artículos relacionados con RAM. Su evaluación se llevó a cabo según los protocolos propuestos por el Sistema Español de Farmacovigilancia (*Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*). Además, se comprobó si habían sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

*Resultados.* Reuniones nacionales y territoriales: del total de las 2.220 comunicaciones, en 182 se describen RAM. El eczema, las erupciones y el prurito fueron las manifestaciones más frecuentes y afectaron más a las mujeres que a los varones. Los fármacos relacionados con la reacción fueron los quimioterápicos, antiinfecciosos, inmunomoduladores y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). De las 182 RAM halladas, 57 fueron catalogadas como definidas y 49 como probables; hubo 32 RAM graves. De todas las RAM, solamente nueve habían sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia. Artículos: de los 60 artículos relacionados con farmacología clínica, 40 representaron RAM. La manifestación más frecuente fue la erupción, los fármacos implicados los quimioterápicos y antiinfecciosos, y el perfil demográfico semejante al visto antes. Se consideraron graves 15 RAM y sólo cuatro habían sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia. Tan sólo un artículo mencionó haber notificado la RAM al Sistema Español de Farmacovigilancia.

*Conclusión.* Dada la elevada cifra de RAM cutáneas registrada en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (aproximadamente 23.000) y el escaso número de ellas identificadas en ADS, resulta evidente la pobre participación de los dermatólogos españoles con el Sistema Español de Farmacovigilancia. Por otro lado, parece obvio que la mayoría de las RAM cutáneas son comunicadas por otros especialistas.

**Palabras clave:** farmacovigilancia, reacciones adversas cutáneas, publicaciones, dermatólogos.

## ANALYSIS OF THE ADVERSE DRUG REACTIONS PUBLISHED IN ACTAS DERMOSIFILIOGRÁFICAS FROM 1997 TO 2002

**Abstract.**—*Introduction.* As cutaneous adverse drug reactions (ADR) are the most frequent type after digestive reactions, those that were reported to ACTAS DERMOSIFILIOGRÁFICAS (ADS) between 1997-2002 were analyzed to learn to what degree Spanish dermatologists collaborate with the Spanish Pharmacovigilance System.

*Methods.* We searched for all reports and articles in ADS from January 1997 to December 2002 relating to ADR. They were evaluated in accordance with the protocols proposed by the Spanish Pharmacovigilance System (*Good Pharmacovigilance Practices*). Verification was also made of whether they had been reported to the Spanish Pharmacovigilance System.

*Results.* National and Regional Meetings: of the 2,220 total reports, 182 described ADR. Eczema, eruptions and pruritus were the most frequent manifestations, and affected women more than men. The drugs involved were chemotherapeutic, anti-infective, immunomodulator and non-steroidal anti-inflammatory drugs. 57 of the 182 ADR found were classified as definite and 49 as probable; there were 32 serious ADR. Of all of the ADR, only nine had been reported to the Spanish Pharmacovigilance System. Articles: Of the 60 articles relating to clinical pharmacology, 40 described ADR. The most frequent manifestation was an eruption; the drugs involved were chemotherapeutic and anti-infective; and the demographic profile was similar to the one seen earlier. 15 ADR were considered serious, and only 4 had been reported to the Spanish Pharmacovigilance System. Only one article mentioned having reported the adverse drug reaction to the Spanish Pharmacovigilance System.

*Conclusion.* Given the high number of adverse cutaneous reactions to drugs recorded in the Spanish Pharmacovigilance System's database (approximately 23,000) and the small number of reactions identified in ADS, the poor participation of Spanish dermatologists in the Spanish Pharmacovigilance System is evident. In addition, it seems obvious that most of the adverse cutaneous reactions to drugs are reported by other specialists.

**Key words:** pharmacovigilance, adverse cutaneous reactions, publications, dermatologists.

### Correspondencia:

José Boada. Unidad Docente de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. 38071 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

Recibido el 26 de noviembre de 2003.

Aceptado el 10 de marzo de 2004.

## INTRODUCCIÓN

Tras el aparato digestivo, la piel es el órgano más frecuentemente afectado por las reacciones adversas a los medicamentos (RAM)<sup>1</sup>, y entre éstas, son las de naturaleza alérgica las que muestran una mayor inciden-

**TABLA 1.** VARIABLES EXTRAÍDAS DE LOS EPÍGRAFES DE LA TARJETA AMARILLA DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

<i>Perfil demográfico</i>	
Edad	
Sexo	
Peso	
<i>Diagnóstico</i>	
Diagnóstico principal	
Antecedentes de interés	
<i>Fármaco/s</i>	
Nombre comercial y principio activo	
Dosis, vía de administración, intervalo	
Fecha de inicio	
Fecha de finalización	
Motivo/s de la prescripción	
<i>Reacción/es adversa/s</i>	
Reacción adversa	
Fecha de inicio	
Fecha de finalización	
Desenlace	
Pruebas complementarias a favor o en contra de otras causas	
Gravedad	
<i>Notificador</i>	
Lugar de trabajo	
Especialidad	

**TABLA 2.** GRUPOS TERAPÉUTICOS RELACIONADOS CON REACCIONES ADVERSAS COMUNICADAS A REUNIONES DE LA ACADEMIA NACIONAL DE DERMATOLOGÍA

Grupo terapéutico	Número
Quimioterápicos	24
Antibióticos	20
Inmunosupresores	16
AINE	14
Inmunomoduladores	14
Antiepilépticos	7
Antihipertensivos	6
Anestésicos	5
Anticoagulantes	4
Antimicobacterianos	4

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

cia. Cabe esperar, por consiguiente, que muchas de estas reacciones sean atendidas por los dermatólogos y, en su caso, publicadas en revistas especializadas. A este respecto ACTAS DERMOSIFILIOGRÁFICAS (ADS) es la revista dermatológica más antigua de nuestro país, y por ello presumimos que debería constituir una fuente adecuada para conocer el grado de interés de los der-

matólogos españoles por el tema, razón por la que nos propusimos analizar todos los artículos publicados en la revista, así como todas las comunicaciones presentadas a las diferentes reuniones territoriales de la Academia, durante el periodo 1997-2002. Dado que, según la Ley del Medicamento, existe obligatoriedad por parte del personal sanitario de comunicar al Sistema Español de Farmacovigilancia todas las sospechas de reacciones adversas nuevas o graves, se verificó si las publicadas o comunicadas en ADS se hallaban registradas en FEDRA, base de datos de reacciones adversas de la Agencia Española del Medicamento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron todos los artículos y los resúmenes de comunicaciones a Congresos Nacionales o a las Secciones Territoriales de la Academia Nacional de Dermatología publicados en ADS entre enero de 1997 y diciembre de 2002, ambos incluidos. Los datos obtenidos fueron cargados en una base de datos confeccionada al efecto cuyas variables se tomaron de los epígrafes de las tarjetas amarillas del Sistema Español de Farmacovigilancia, las cuales se resumen en la tabla 1. Los datos disponibles fueron sometidos a codificación de acuerdo con los protocolos del Sistema Español de Farmacovigilancia (*Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*)<sup>2</sup>, lo que permitió definir la categoría de causalidad y otras características de interés de la reacción publicada, de manera similar a como se hace con las tarjetas amarillas que se reciben habitualmente en los centros autonómicos. Por otro lado, se comprobó si las reacciones adversas publicadas habían sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia, para lo que se llevó a cabo su identificación en la base de datos FEDRA, que contiene unos 65.000 registros homologados de todas las sospechas de reacciones adversas comunicadas al Sistema desde su creación en 1982. Por último, se intentó conocer mediante búsqueda experta en Medline si las comunicaciones a congresos habían sido posterior o anteriormente publicadas en otras revistas como trabajos completos.

## RESULTADOS

### Comunicaciones a congresos y a reuniones

Se contabilizó un total de 2.220 comunicaciones, de las cuales 329 fueron de tema farmacológico clínico. De éstas, 182 correspondieron a casos clínicos relacionados con RAM, es decir, el 8,2 % del total de comunicaciones presentadas. Los fármacos implicados se hallan recogidos en las tablas 2 y 3, donde puede verse que los quimioterápicos anticancerosos, los antibióticos, los inmunomoduladores y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) fueron a los que más fre-

cuentemente se imputó la causa de las reacciones adversas cutáneas descritas (tabla 4). Las reacciones eczematosas, las erupciones y el prurito fueron las más frecuentes. También se dieron a conocer reacciones adversas no cutáneas atribuidas a medicamentos que se habían utilizado para una enfermedad de la piel (tabla 5). En su mayor parte (53,3%) los medicamentos implicados habían sido administrados por vía oral, si bien la vía tópica fue utilizada en una elevada proporción de pacientes (37,9%).

En relación con las características demográficas de los pacientes, hubo un elevado número de comunicaciones en las que no se detallaba ni la edad (n = 46) ni el sexo (n = 36). La mayor parte de los pacientes eran adultos de menos de 75 años; los niños y los ancianos fueron los menos afectados por el problema. Por otro lado, hubo un mayor número de mujeres (n = 82) que de varones (n = 57).

Utilizando el manual de *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia* de la Agencia Española del Medicamento para evaluar la calidad de las publicaciones sobre reacciones adversas, encontramos que la casi totalidad de las comunicaciones cumplen con el requisito de que la reacción adversa figure en el título del trabajo; sin embargo, en ninguna se indica que la reacción se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia, lo cual constituye una deficiencia formal seria. Por otro lado, los resúmenes adolecieron de datos en algunos epígrafes de interés, especialmente en los datos personales de los pacientes, en la eventual existencia de tratamientos simultáneos, en la exclusión de causas alternativas y en la realización de pruebas diagnósticas.

Aplicando a los datos publicados el algoritmo de Karch y Lasagna, utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia para categorizar el grado de causalidad y codificándolos conforme a sus protocolos, pudimos llegar a la conclusión de que en 57 de las 182 comunicaciones la reacción fue «definida»; en 49, «probable»; en 49, «posible», y en 13, «condicional». En 14 de ellas no fue posible proceder a la codificación por carencia de los datos necesarios. Por otro lado, nuestra evaluación permitió llegar a la conclusión de que 32 casos correspondieron a la categoría de «graves».

Para comprobar si los casos comunicados habían sido puestos en conocimiento del Sistema Español de Farmacovigilancia se verificó su identificación en la base de datos FEDRA de la Agencia Española del Medicamento. De los 182 casos publicados en ADS sólo se encontraron nueve en FEDRA, es decir, un 4,9% del total. Además, de los 32 casos categorizados como «graves», solamente se hallaron tres en FEDRA y, entre ellos, no estaba incluido un caso de reacción adversa mortal. La trascendencia de estos datos viene dada por el hecho de que, según se indicó en la introducción, la actual normativa establece la obligatoriedad de la comunicación al Sistema de este tipo de reacciones.

**TABLA 3.** PRINCIPIOS ACTIVOS MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN LAS REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS COMUNICADAS A REUNIONES DE LA ACADEMIA NACIONAL DE DERMATOLOGÍA

Fármacos	Número
Interferón $\alpha$ 2b	8
Fenitoína	6
Hidroxiurea	6
Ciclosporina	5
Penicilina	4
Propanocaína	4
Cotrimoxazol	3
Extracto centella asiática	3
G-CSF	3
Fepradinol	3
Penicilamida	3
Vancomicina	3

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

**TABLA 4.** REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS MÁS FRECUENTEMENTE COMUNICADAS A REUNIONES DE LA ACADEMIA NACIONAL DE DERMATOLOGÍA

Reacciones adversas	Número
Eczema	24
Eritema	24
Prurito	17
Discromías	17
Erupción papular	12
Necrosis	12
Erupción ampollosa	11
Nódulos	11
Exantema multiforme	8
Erupción maculopapular	6

**TABLA 5.** REACCIONES ADVERSAS NO CUTÁNEAS PRODUCIDAS POR FÁRMACOS UTILIZADOS POR LOS DERMATÓLOGOS

Reacciones adversas	Principio activo	Número
Aplasia medular	Metotrexato	1
Artralgias	Diazepam	1
Hepatosplenomegalia	Isoniazida	2
Hiperamilasemia	Etretinato	1
	Acetriteno	1
	Alopurinol	1
	Interferón $\alpha$ 2b	1
	Metotrexato	1
Insuficiencia renal	Vancomicina	1
Neumonitis intersticial	Azatioprina	1
	Isoniazida	1
Retinopatía	Cloroquina	1
Síndrome de hipersensibilidad	Fenitoína	2
Toxicidad cardíaca	Glucantime	1

**TABLA 6. FÁRMACOS IMPLICADOS EN LAS REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTEMENTE DESCRITAS EN LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS EN ADS**

RAM	Fármacos	Número
<i>Signos y síntomas cutáneos</i>		
Atrofia	Hidroxiurea	1
Alopecia	THS	1
Discromía	Argentofenol	1
Eczema	Olanquidox	1
Eritema	Poliquimioterapia	1
	Fajas adelgazantes	2
	Enoxaparina	1
Erupción maculopapular	Hidroxiurea	1
	Bupropión	1
Erupción papular	G-CSF	1
Erupción pustular	Roxitromicina	1
	Amoxicilina-clavulánico	1
	Eritromicina	1
	Nervobión	1
Erupción vesicular	Diclofenaco	1
Exantema	Naproxeno	1
Exantema morbiliforme	Minociclina	1
Hiperhidrosis	Fluoxetina	1
Necrosis	Nadroparina cálcica	1
	Lamotrigina	1
Nódulo	G-CSF	1
Onicosis	Docetaxel	2
Prurito	Captopril	1
Tricorrexis nudosa	Minoxidil	1
Úlcera	Hidroxiurea	1
<i>Otras RAM no cutáneas</i>		
Cataratas	Isotretinoína	1
Disestesias	Poliquimioterapia	2
Neumonitis	Azatioprina	1
Insuficiencia suprarrenal	Corticoides	1
Hiperamilasemia	Etretinato	1
Xerosis	Etretinato	1

ADS: *Actas Dermosifiliográficas*; RAM: reacciones alérgicas a medicamentos; THS: tratamiento hormonal sustitutivo; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

Por último, tras la búsqueda practicada en Medline, las reacciones adversas descritas en las comunicaciones que estamos analizando fueron dadas a conocer como trabajo íntegro en otras revistas en un 13,7 % de los casos.

### Artículos

Durante las fechas que cubre esta revisión, ADS publicó 60 artículos relacionados con el uso de medica-

mentos, de los cuales 40 hicieron referencia a reacciones adversas (un 66,6 %). Los fármacos implicados con más frecuencia fueron los anticancerosos, con predominio de los pacientes sometidos a poliquimioterapia; en segundo lugar lo fueron los antibióticos en general. De nuevo, la vía de administración más frecuentemente utilizada fue la oral, en casi la mitad de los casos. Los pacientes pertenecieron sobre todo al grupo de adultos menores de 75 años, y de nuevo también los niños y los ancianos fueron los menos afectados; al igual que en el caso de las comunicaciones a congresos, las reacciones adversas se observaron más a menudo en mujeres (61,5 %).

Los fármacos implicados y las reacciones detectadas se presentan en la tabla 6, en la que puede verse que, a pesar de la heterogeneidad de los cuadros descritos, las erupciones fueron el síntoma más frecuente. Hubo sólo un artículo en que se especificase haber comunicado el caso al centro de farmacovigilancia correspondiente.

En general, los datos de los casos publicados como artículos fueron más completos que los relatados en las comunicaciones, lo que permitió aplicar el algoritmo de Karch y Lasagna con mayor fiabilidad. En este caso, se llegó a la conclusión de que 15 de las reacciones adversas fueron «definidas» (37,5 %) y 20 «probables» (50 %). Por otra parte, 15 de los cuadros descritos se categorizaron como graves y, de ellos, sólo se hallaron cuatro en la base de datos FEDRA.

### DISCUSIÓN

Las reacciones adversas cutáneas constituyen el 19,8 %<sup>1</sup> de un total de 65.000 registradas, aproximadamente, en la base de datos FEDRA desde el año 1982, superadas por un escaso margen por las digestivas (22,4 %). Ello representa unas 650 notificaciones/año, es decir, unas 3.900 durante el periodo cubierto por nuestra revisión. Aún considerando los indudables errores de este tipo de aproximaciones, salta a la vista que los 220 casos recogidos en ADS durante este periodo, aun en el supuesto de que todos hubiesen sido comunicados al Sistema, no habrían alcanzado más del 5 % del total, lo que es un indicador de que la contribución de los dermatólogos españoles al Sistema de Farmacovigilancia es cuantitativamente escasa. A la hora de analizar este hecho es obligado pensar que la mayoría de los enfermos con reacciones cutáneas son vistos por médicos no dermatólogos, quienes no los derivan a los especialistas. De hecho, cuando se analizan los medicamentos causantes de las reacciones publicadas en ADS, se comprueba que en su mayoría no pertenecen al vademécum habitual dermatológico.

Globalmente, las reacciones publicadas en ADS poseen un perfil semejante al dado a conocer en investigaciones epidemiológicas específicas. Es decir, al igual

que en la mayoría de las publicaciones de otros autores<sup>3-5</sup>, las erupciones eritematosas polimorfas, alérgicas o no, fueron las que mostraron una mayor frecuencia, siendo los antibióticos, por otro lado, los agentes principalmente involucrados. Así mismo, la edad y sexo de los pacientes son similares a los descritos en la literatura médica.

Cabe destacar que la elevada proporción de casos en los que se pudo asignar la categoría de «definida» o «probable» es un indicador de buena calidad de las publicaciones aparecidas en ADS. Resulta, por ello, lamentable que, al no haber sido notificadas directamente al Sistema, éste no se haya podido beneficiar de su oportuno conocimiento. A este respecto, debe recordarse que la función primordial de los programas internacionales de farmacovigilancia es generar señales de alerta sobre la posible existencia de problemas de seguridad con determinados medicamentos. Su detección precoz es, por consiguiente, de extrema importancia. De esta manera, aunque el número de notificaciones realizadas por dermatólogos sea bajo, su importancia cualitativa es elevada.

Finalmente, el manual de *Buenas prácticas de Farmacovigilancia* incluye entre sus apartados uno dirigido a los Consejos de Redacción de las revistas científicas en el que se recomienda que todas las publicaciones que hagan referencia a casos clínicos presuntamente producidos por medicamentos, incluyendo las actas de Congresos, cumplan con el requisito de haber sido notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia antes de ser publicados. Se intenta de este modo corregir la tendencia a publicar los casos interesantes sin

notificarlos oficialmente. Afortunadamente, el Sistema Español de Farmacovigilancia prevé que los casos publicados y no comunicados sean también cargados en FEDRA, según un protocolo especial, para lo cual se precisa que sean los propios expertos del Sistema quienes deban distribuirse la tarea de revisar todas las revistas españolas, tal como hemos hecho y estamos haciendo nosotros con ADS. Es evidente que sería mucho mejor que las propias editoriales garantizaran, mediante el proceso de revisión habitual, que los casos que se les envían para su publicación han sido notificados, pues de ese modo el trabajo de los expertos podría centrarse en otras tareas con mayor eficiencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Madurga M, De Abajo FJ, Martín-Serrano G, Montero D. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. En: Grupo IFAS Editorial. El Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid: Jarpyo, 1998; p. 37-61.
2. Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000.
3. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:839-46.
4. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765-70.
5. Bruneau S, Bruhot C, Lagance L, Laine-Cessac P. Retrospective study of adverse drug reactions in the elderly: Experience of regional center for pharmacovigilance. *Therapie* 2001;50:785-91.