

Reacciones adversas por triptanes: estudio descriptivo y retrospectivo de 167 notificaciones de sospecha de reacción adversa comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia

E. GÓMEZ-ONTAÑÓN¹, E. FERNÁNDEZ-QUINTANA²

RESUMEN

Objetivos: Analizar retrospectivamente las notificaciones de sospecha de reacciones adversas (RAD) por triptanes comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Pacientes y métodos: Búsqueda en FEDRA (1994 - mayo 2003) de todas las notificaciones que incluyan triptanes.

Resultados: N = 167. Sumatriptán (61%); zolmitriptán (20%); rizatriptán (10%); almotriptán (5%); naratriptán (4%). Imputabilidad: definidas (10,5%); probables (56%); posibles (22,5%); condicionales (6%); improbables (0,6%). Origen: extrahospitalario (87%); intrahospitalario (12%). Notificadores: médicos generales (51%); farmacéuticos (29%); médicos especialistas (18%). Sexo: mujeres (80%); varones (20%). Edad: media = 41,22 años (rango = 11-87). RAD totales = 355. Náuseas y vómitos (8,7%), dolor precordial (7,6%), parestesias (6,5%), mareo (5,6%), cefalea (3,4%). SNC-SNP-SNV (26,5%); generales (20,6%); digestivas (16,3%). Conocimiento: cono-

SUMMARY

Migraine is a common disabling primary headache disorder. Epidemiological studies have documented its high prevalence and high socio-economic and personal impacts. It is now ranked by the World Health Organization (WHO) as number 19 among all diseases world-wide causing disability. Triptans are selective serotonin agonist agents which have an affinity for serotonin receptors which are used in the treatment of migraine. A number of serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists (triptans) are available worldwide for the treatment of migraine. Adverse effects are undesirable effects closely related with the use of any drug. Adverse drug reaction reporting systems were developed for collecting reports from government agencies, manufacturers, hospitals, physicians, and other sources on adverse drug reactions. We review

Dirección para correspondencia:

Eugenio Gómez-Ontañón
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario de Canarias
Ofra, s/n
La Cuesta. 38320 La Laguna (Santa Cruz de Tenerife)
E-mail: egomez@huc.es

¹Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. Médico especialista en Neurología

²Centro Regional de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias. Facultad de Medicina. La Laguna. Tenerife

cidas (72%); referencias ocasionales (13%); desconocidas (14%). Gravedad: leves (63%); moderadas (32%); graves (5%); mortales (0,6%). Desenlace: sin secuelas (88%); secuelas (0,6%); mortal (0,6%). Demanda asistencial: ingreso - prolongación ingreso hospitalario (9%); urgencias (1%); extrahospitalaria (21%); desconocido (78%).

Conclusiones: El perfil de RAD por triptanes se corresponde con el de ensayos clínicos y fichas técnicas, pero existe un número considerable de RAD desconocidas o conocidas por referencias ocasionales. La mayoría afectan a mujeres de edad media, son leves y se recuperan sin secuelas, aunque originan una demanda asistencial considerable. Se detecta infranotificación en médicos especialistas. Sería importante estimular la notificación mediante tarjeta amarilla.

Palabras clave: Migraña. Agonistas serotoninérgicos, efectos adversos, farmacovigilancia.

INTRODUCCIÓN

La migraña es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de ataques recurrentes de dolor de cabeza con una intensidad, frecuencia y duración muy variables, cuya localización suele ser unilateral y que típicamente se asocia de forma variable a otros síntomas como náuseas, vómitos, fotofobia y/o fofobia¹. La migraña afecta a una proporción importante de la población. Se estima una prevalencia global del 12-15% en la población mundial, predominando en el sexo femenino^{2,3}. Por otra parte, la cefalea que en la gran mayoría de los casos acompaña a las crisis de migraña, origina importantes limitaciones en las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida de las personas que la padecen, así como elevados costos económicos derivados de diversos factores como demanda asistencial, tratamientos, absentismo laboral y pérdida de productividad. Todo ello nos conduce a considerar la migraña como un problema sociosanitario actual de primer orden⁴⁻⁷.

Los triptanes son una familia de fármacos pertenecientes, según la clasificación ATC, al grupo terapéutico de fármacos antimigrañosos agonistas selectivos de receptores 5-HT₁, y han revolucionado el tratamiento de la migraña. Desde la comercialización del primero de ellos, sumatriptán, el arsenal de este grupo terapéutico se ha incrementado considerablemente, a la par que han ido sustituyendo a otros fármacos clásicos en el tratamiento de los ataques agudos de

all suspected adverse drug effects related with the use of serotonin 5-HT₁ receptor agonists (triptans) notified to the Spanish Drug Surveillance System in order to evaluate the safety of these drug under routine clinical practice conditions.

Key words: Migraine. Serotonin agonists. Adverse effects. Adverse drug reaction reporting systems. Product surveillance.

migraña como, por ejemplo, los derivados ergotámicos. El consumo y el gasto económico que originan se ha incrementado de forma muy importante, tal y como indican los datos de consumo obtenidos de la base de datos ESPES, que reúne información de consumo de fármacos a través del Sistema Nacional de Salud (Figs. 1 y 2). En la actualidad se encuentran comercializadas en España un total de 10 especialidades farmacéuticas que constituyen 29 presentaciones farmacéuticas diferentes. Su eficacia y seguridad han sido demostradas en estudios tanto prospectivos como retrospectivos: ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, comparados con placebo y estudios poscomercialización⁸⁻¹². Sin embargo, los estudios dirigidos a establecer su seguridad se han focalizado especialmente en el riesgo de sufrir isquemia o infarto de miocardio, así como en la aparición de reacciones adversas no infrecuentes y bien conocidas, como la opresión y el dolor torácico, y su relación o no con fenómenos de isquemia miocárdica¹³⁻¹⁶. No obstante, a pesar de ello, aún existen dudas acerca del uso seguro de los triptanes en determinados grupos de pacientes como, por ejemplo, los pacientes con factores de riesgo cardiovascular¹⁷. En cierta manera, este aspecto ha relegado a un segundo plano la importancia de otras reacciones adversas (RAD) provocadas por los triptanes.

De acuerdo con la definición contenida en el Real Decreto 200/1995, BOE 12/01/1996, reacción adversa a un medicamento (RAD) es una reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis normalmente

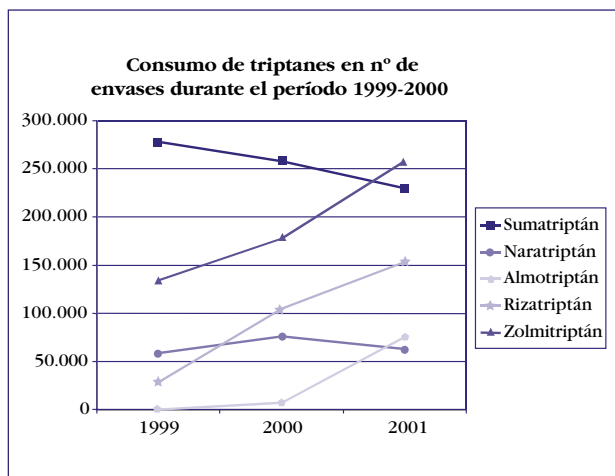


Figura 1. Evolución del consumo de triptanes durante el período 1999-2002 medido en número de envases vendidos (base de datos ESPES).

utilizadas en el hombre, lo que excluye las intoxicaciones, para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de las enfermedades o para la modificación de una función fisiológica. La farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez que éstos se han comercializado. En consecuencia, el fin primordial de la farmacovigilancia es proporcionar de forma continua la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas y, de este modo, asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas. El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) es una estructura descentralizada que integra las actividades de las administraciones sanitarias en esta materia y coordina el Ministerio de Sanidad y Consumo, tal y como refleja la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento, que regula la farmacovigilancia en el capítulo VI de su título II. Asimismo, dicha ley establece la obligación de los profesionales sanitarios de colaborar con dicho sistema. Ejemplos recientes, como los del tolcapone y felbamato, subrayan la importancia de la farmacovigilancia poscomercialización. Ésta ha demostrado ser una herramienta útil a la hora de detectar RAD que, debido a su baja incidencia, no son descubiertas en los ensayos clínicos previos a la comercialización de los fármacos. La tarjeta amarilla (TA) es un formulario para la notificación de sospechas de reacciones adversas, que se distribuye a los profesionales sanitarios por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas, según consta en el

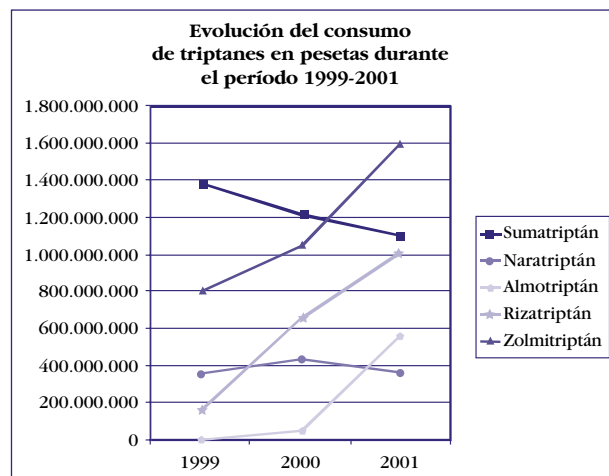


Figura 2. Evolución del consumo de triptanes durante el período 1999-2001 medido en pesetas (base de datos ESPES).

Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. La base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) tiene como objetivo el control y seguimiento de las sospechas de reacciones adversas asociadas a productos farmacéuticos de uso humano. Contiene todos los datos de RAD notificados por los profesionales sanitarios mediante tarjeta amarilla o por las industrias farmacéuticas¹⁸.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos FEDRA entre 1994 (fecha de comercialización en España del primer triptán) y mayo de 2003, seleccionando todas las notificaciones de sospecha de RAD que incluyesen al menos 1 fármaco perteneciente al grupo terapéutico de los triptanes: grupo terapéutico N02CC. Se extrajo toda la información disponible referente al número total de notificaciones y fármacos involucrados. Del mismo modo se extrajeron los datos demográficos de los pacientes (edad y sexo) y del medio del que provenían las notificaciones: 1) extrahospitalario; 2) intrahospitalario, y 3) otros. Los notificadores de las RAD fueron: 1) médicos generales; 2) farmacéuticos; 3) médicos especialistas, y 4) otros profesionales sanitarios. Se determinó el número total de RAD descritas en la TA, calculándose la tasa RAD/TA y el tipo de RAD comunicada. Posteriormente, se agruparon las RAD tanto por síntomas y/o signos como por sistemas y aparatos. Las RAD se codifican de acuerdo con el Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS.

Siguiendo el manual de codificación del SEFV, se evaluaron los aspectos relacionados con el grado de conocimiento previo de todas las RAD. Este campo permite clasificar las RAD en: 1) RAD bien conocidas (relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la RAD esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco. A título orientativo, se considera que una RAD es bien conocida cuando aparece reseñada como tal en alguna de las siguientes fuentes de información: Martindale, Meylers's, Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo de Colegios de Farmacéuticos de España, Vademécum Internacional (Medicom®), ficha técnica y/o prospecto de la especialidad farmacéutica en cuestión, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar); 2) relación causal de la RAD conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del fármaco; 3) RAD no conocidas, y 4) no relación.

La gravedad de las RAD también se clasificó teniendo en cuenta dicho manual de codificación, que establece las siguientes categorías: 1) leves (RAD banal de poca importancia y corta duración que no afecta sustancialmente la vida del paciente); 2) moderadas (RAD que motiva baja laboral o escolar, o bien ingreso hospitalario); 3) graves (RAD que amenaza directamente la vida del paciente), y 4) mortales. El desenlace de la RAD se clasificó atendiendo igualmente al manual de codificación del SEFV en: 1) desconocido; 2) recuperado sin secuelas; 3) recuperado con secuelas; 4) todavía no recuperado; 5) muerte por causa de la reacción adversa, y 6) muerte en la que el fármaco puede haber contribuido y muerte no relacionada con el fármaco. Se estudió la demanda asistencial originada por las RAD agrupándolas en función de que motivasen o no: 1) ingreso hospitalario y/o prolongación de ingreso; 2) asistencia en urgencias; 3) asistencia extrahospitalaria, y 4) desconocida por ausencia de datos.

La categoría de causalidad es el resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individualizada de cada notificación. En ella se establecen las diferentes categorías de causalidad mediante la aplicación de un algoritmo (algoritmo de Karch-Lasagna) que determina la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una RAD, todo ello de acuerdo con el manual de *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia* del SEFV, editado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2000. El algoritmo establece 6 categorías de causalidad para las RAD sospechosas

de estar provocadas por fármacos. Dichas categorías dependen del peso asignado a los diferentes valores que pueden tomar los siguientes campos: 1) secuencia temporal (compatible, compatible pero no coherente, ausencia de información, incompatible o RAD aparecida por retirada del fármaco); 2) conocimiento previo (RAD bien conocida, RAD conocida en referencias ocasionales, RAD desconocida o existe información en contra de la RAD); 3) efecto de la retirada del fármaco (la RAD mejora, la RAD no mejora, no se retira el fármaco y la RAD no mejora, no se retira el fármaco y la RAD mejora, no hay información, RAD mortal o irreversible, no se retira el fármaco y la RAD mejora por tolerancia o no se retira el fármaco y la RAD mejora por tratamiento); 4) reaparición de la RAD tras reexposición al fármaco (positiva pues aparece la RAD, negativa al no aparecer la RAD, no hay reexposición o no hay información suficiente, RAD previa similar con otra especialidad farmacéutica que contiene el o los mismo(s) principio(s) activo(s) o RAD previa similar con otro fármaco); 5) existencia de causas alternativas a las propiamente farmacológicas (explicación alternativa más verosímil, explicación alternativa igual o menos verosímil, no hay información para establecerla o hay información suficiente para descartarla); 6) factores contribuyentes que favorezcan la relación de causalidad fármaco(s)-RAD, y 7) exploraciones complementarias, como niveles séricos de fármacos, biopsias y estudios de imagen, entre otros, que apoyan la relación fármaco(s)-RAD. La puntuación final total acerca de la probabilidad de que la RAD esté provocada por uno o varios fármacos se establece de acuerdo a las 5 categorías siguientes: 1) no clasificada (falta); 2) improbable (menor o igual de 0 puntos); 3) condicional (1-3 puntos); 4) posible (4-5 puntos); 5) probable (6-7 puntos), y 6) definida (igual o mayor de 8 puntos).

Por último, se compararon las RAD notificadas y contenidas en la base FEDRA atribuibles a la administración de triptanes y las RAD que figuran en las fichas técnicas de todas y cada una de las especialidades farmacéuticas pertenecientes al grupo terapéutico N02CC (clasificación ATC: analgésicos antimigrañosos agonistas selectivos de receptores 5-HT₁), que se encontraban comercializadas en España en el momento en que se realizó el estudio, para así evaluar si aparecían reflejadas o no en sus fichas técnicas.

Se solicitó permiso al SEFV para la explotación de los datos contenidos en la base FEDRA, manteniéndose las normas de confidencialidad en cuanto a la privacidad de los datos contenidos en la base referentes a pacientes, profesionales sanitarios e instituciones,

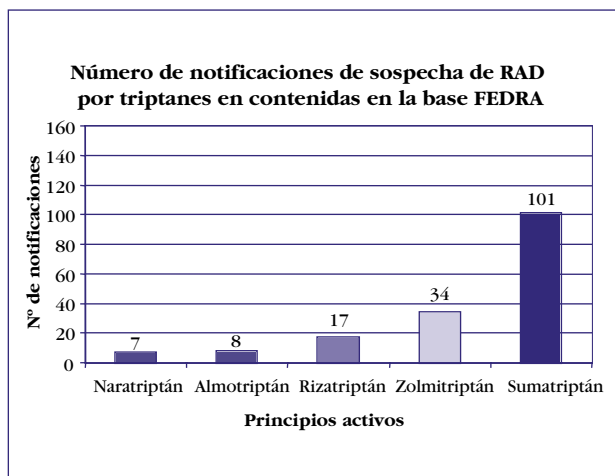


Figura 3. Notificaciones de sospechas de RAD a los triptanes contenidas en la base de datos FEDRA distribuidas por principios activos.

incluyendo la identidad de las personas y de toda la información personal.

RESULTADOS

Notificaciones: número total y distribución por principios activos

Entre 1994 y mayo de 2003 se encontraron en la base de datos FEDRA un total de 167 notificaciones de sospecha de RAD en las que se hallaba involucrado al menos 1 fármaco correspondiente a dicho grupo terapéutico. El número de notificaciones por principios activos se distribuyó de la siguiente manera: 101/167 (61%) para sumatriptán, 34/167 (20%) para zolmitriptán, 17/167 (10%) para rizatriptán, 8/167 (5%) para almotriptán y 7/167 (4%) para naratriptán (Fig. 3).

Datos demográficos: edad y sexo

En cuanto a los datos demográficos de los pacientes, 132/167 notificaciones correspondieron al sexo femenino (79%), 33/167 a varones (19,8%) y en 2/167 (1,2%) no estaba reflejado este dato (Fig. 4). La edad media de la muestra fue de 41,22 años (rango: 11-87 años).

Origen de las notificaciones y notificadores

La procedencia de las notificaciones fue en 146/167 (87,4%) extrahospitalaria, 20/167 (12%) intrahospitalaria y 1/167 (0,6%) desconocida. Los médicos generales

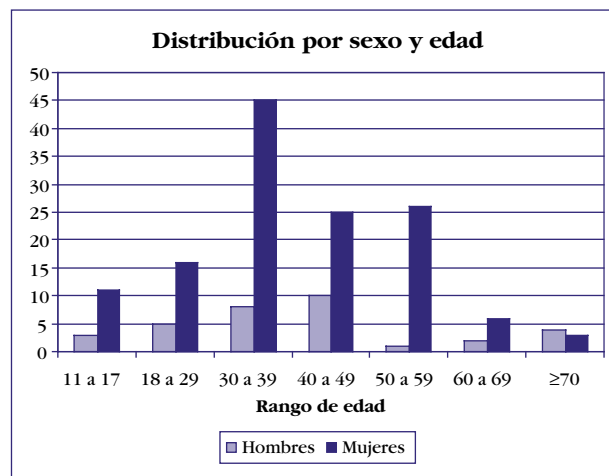


Figura 4. Distribución por sexo y edad de las notificaciones de RAD a triptanes.

notificaron 85/167 (50,9%), seguidos de farmacéuticos 48/167 (28,7%), médicos especialistas 30/167 (18%) y en 4/167 (2,4%) el notificador fue desconocido.

Reacciones adversas: número total y distribución por síntomas y aparatos o sistemas

El número total de RAD descritas en la muestra formada por las 167 notificaciones fue de 355. Esto representa una tasa RAD/TA de 2,12. Si consideramos las RAD distribuidas por síntomas y/o signos, las más frecuentes fueron por este orden: náuseas y vómitos (8,7%), dolor precordial (7,6%), parestesias (6,5%), mareo (5,6%) y cefalea (3,4%) (Fig. 5). Al agrupar todas las RAD por aparatos y sistemas, las RAD más frecuentes afectaron al SNC-SNP-SNV (sistema nervioso central, periférico y vegetativo), con un 26,5%. Siguiendo un orden de frecuencia, las más frecuentes fueron parestesias 23/355 (6,5%), mareos 20/355 (5,6%), cefalea 12/355 (3,4%), temblor 4/355 (1,1%), hipertensión 4/355 (1,1%), hemiparesia 4/355 (1,1%), palpitaciones 4/355 (1,1%), taquicardia 4/355 (1,1%), alteraciones de la sudoración 3/355 (0,8%), vértigo 2/355 (0,6%), empeoramiento de la migraña 2/355 (0,6%), hipotensión 2/355 (0,6%), rubefacción 2/355 (0,6%), neuropatía periférica 1/355 (0,3%), trastorno del habla 1/355 (0,3%), bradicardia 1/355 (0,3%) y síndrome colinérgico 1/355 (0,3%). A este grupo podemos añadir las RAD enmarcadas dentro del grupo de RAD psiquiátricas: ansiedad 4/355 (1,1%), somnolencia 3/355 (0,8%), confusión 2/355 (0,6%), psicosis 2/355 (0,6%), alucinaciones 1/355 (0,3%), intento de suicidio 1/355 (0,3%) e insomnio 1/355 (0,3%).

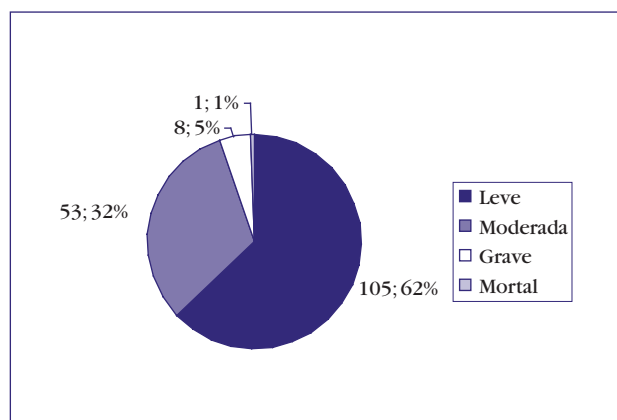


Figura 5. Nivel de gravedad de las sospechas de RAD notificadas.

Las RAD encuadradas dentro del diccionario de RAD de la OMS en el grupo de reacciones generales representaron un 20,6% del total de sospechas de RAD comunicadas. Entre aquellas que presentaron una incidencia más alta dentro de este grupo destacan la presencia de dolor torácico 30/355 (8,4%), malestar general 10/355 (2,8%), fatiga 4/355 (1,1%), sofocos 4/355 (1,1%), astenia 3/355 (0,8%), dolor 3/355 (0,8%), edemas 2/355 (0,6%), reacción anafiláctica/anafilactoides 2/355 (0,6%), escalofríos 1/355 (0,3%), hipotermia 1/355 (0,3%) y muerte 1/355 (0,3%).

El tercer grupo está representado por las RAD que afectan al aparato digestivo (16,3%), destacando los vómitos 16/355 (4,5%), náuseas 14/355 (3,9%), dolor abdominal 5/355 (1,4%), diarrea 3/355 (0,8%), dispepsia 3/355 (0,8%), disfagia 2/355 (0,6%), edema de la lengua 2/355 (0,6%) y hemorragia gastrointestinal 1/355 (0,3%).

El resto de aparatos y sistemas (cardiovascular, respiratorio, piel, musculoesquelético, visión, y otros como el endocrinometabólico y nutricional, reproductor femenino, urinario, audición, hepático o hematopoyético) representan globalmente un 20% del total de sospechas de RAD notificadas. Las RAD cardiovasculares representan el 7,9% del total de RAD, destacando por su mayor incidencia palpitaciones 6/355 (1,7%), taquicardia 5/355 (1,4%) y angor 5/355 (1,4%), seguidas de hipotensión 3/355 (0,8%), rubefacción 3/355 (0,8%), hipertensión 2/355 (0,6%), trastorno cerebrovascular 1/355 (0,3%) y fibrilación auricular 1/355 (0,3%). Las RAD del aparato respiratorio (5,6%) correspondieron a disnea 8/355 (2,2%), opresión laríngea 4/355 (1,1%), broncoespasmo 2/355 (0,6%), faringitis 2/355 (0,6%), rinitis 2/355 (0,6%) y tos 1/355 (0,3%). Las RAD notificadas que afectan a piel y anejos cutáneos constituyen el 4,2%, siendo las más fre-

Tabla 1. Número total de sospechas de RAD comunicadas en las 167 notificaciones distribuidas según aparatos y sistemas afectados

Aparatos y sistemas	Número total
Generales	73
Sistema nervioso central y periférico	70
Aparato digestivo	58
Sistema nervioso autónomo	24
Aparato respiratorio	20
Psiquiátricas	17
Dermatológicas	15
Musculoesquelético	14
Cardiovascular, alteraciones del ritmo	13
Visión	13

cuentes sudoración alterada 5/355 (1,4%), erupción cutánea 2/355 (0,6%), angioedema 2/355 (0,6%), prurito 2/355 (0,6%), erupción eritematosa 1/355 (0,3%), erupción maculopapular 1/355 (0,3%), erupción recurrente en la misma localización 1/355 (0,3%) y necrosis epidérmica 1/355 (0,3%). Las RAD musculoesqueléticas (4%) notificadas fueron mialgia 7/355 (2%), debilidad muscular 4/355 (1,1%), artralgia 1/355 (0,3%), artritis 1/355 (0,3%) y dolor de espalda 1/355 (0,3%) (Tabla 1).

Entre otras sospechas de RAD infrecuentes, se señala la notificación de 1 caso de sospecha de malformación craneal, 2 casos de secreción láctea no puerperal, 2 casos de hiperprolactinemia, 1 caso de ginecomastia y 1 caso de hepatitis colostásica.

Gravedad, demanda asistencial y desenlace de las reacciones adversas

En cuanto a la gravedad de las RAD, 105/167 (62,9%) fueron leves, 53/167 (31,7%) moderadas, 8/167 (4,8%) graves y 1/167 (0,6%) mortal (Fig. 5). El caso mortal correspondió a un paciente varón de 87 años que desarrolló una necrosis epidérmica tóxica. La demanda asistencial originada por las RAD motivó ingreso y/o prolongación del ingreso hospitalario en 15/167 (9%), asistencia en urgencias en 2 casos (1%) y asistencia extrahospitalaria en 35/167 (21%). En 115/167 (78%) de las notificaciones este campo no figuraba o bien era desconocido (Fig. 6). En cuanto al desenlace de la RAD, 88/167 (88%) notificaciones especificaban que los pacientes se habían recuperado sin secuelas, 1/167 (0,6%) se había recuperado con secuelas y 1/167 (0,6%) fue el caso mortal anteriormente citado.

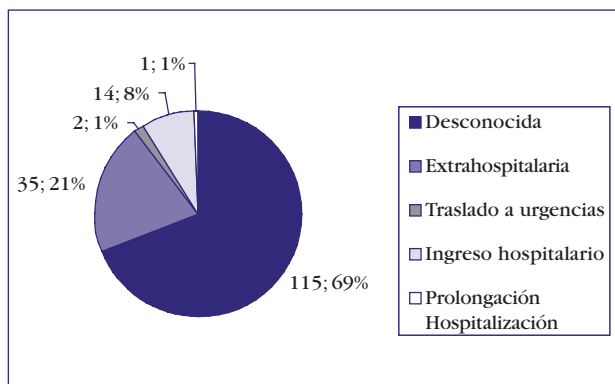


Figura 6. Demanda asistencial originada por las 355 RAD contenidas en las 167 notificaciones de sospecha de RAD.

Categorías de causalidad: causalidad-imputabilidad de las RAD

El resultado del análisis de imputabilidad de la relación entre la administración de los fármacos y la aparición de la RAD, una vez evaluada cada notificación de forma individualizada y tras aplicar el algoritmo de Karch-Lasagna, dio los siguientes resultados: RAD definidas (10,5%), probables (56%), posibles (22,5%), condicionales (6%) e improbables (0,6%) (Fig. 7).

Conocimiento previo de las RAD

En un 72% de los casos el grado de conocimiento previo de la RAD fue bueno. Las RAD conocidas por referencias ocasionales representaron el 13% y las RAD desconocidas un 14%.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio apoyan las conclusiones de otros estudios en cuanto a la seguridad a largo plazo de los triptanes en el tratamiento de la migraña^{19,20}. Si consideramos el número de notificaciones distribuidas por principios activos, el sumatriptán es el fármaco más representado en la muestra, lo cual se explica por el hecho de ser el triptán que lleva más años en el mercado y del que se han administrado más DDD (dosis diarias definidas), seguido de zolmitriptán por los mismos motivos. Este último fármaco lidera el mercado de venta de triptanes en los últimos años, hecho que también explica que sea el segundo triptán más representado en la muestra de nuestro estudio. Otros fármacos de más reciente comercialización, como, por ejemplo, almotriptán, apenas alcanzan el 5% de la muestra. Debemos seña-

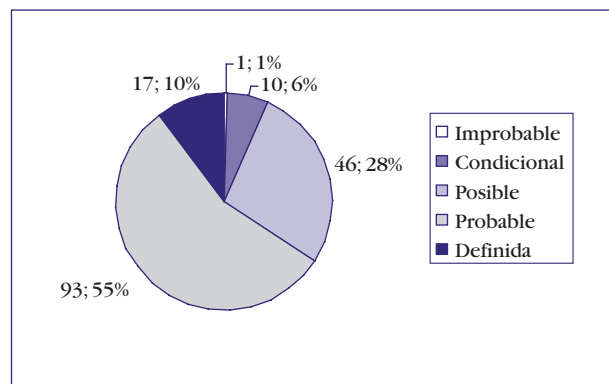


Figura 7. Distribución de las sospechas de RAD según sus categorías de imputabilidad-causalidad.

lar que entre las recomendaciones del SEFV referentes a las notificaciones de sospechas de RAD por fármacos se resalta la necesidad de notificar todas las RAD por medicamentos de reciente comercialización (todo medicamento que se encuentre en los primeros 5 años de su comercialización). En cualquier caso, observamos que no existe un paralelismo entre el consumo creciente de estos fármacos y la tasa de notificación, hecho posiblemente debido a infranotificación.

Las RAD sospechosas de ser provocadas por triptanes inciden más en mujeres en la edad media de la vida. Este hecho tiene varias explicaciones. Por una parte, las RAD a fármacos inciden globalmente más en el sexo femenino, tal y como se deduce de estudios previos y del análisis del total de notificaciones contenidas en la base de datos FEDRA, donde las mujeres representan alrededor del 60% de las notificaciones. Por otro lado, la migraña tiene mayor prevalencia en el sexo femenino. Además, existe una mayor reticencia para el uso de triptanes en los grupos de edad más avanzada debido a las precauciones y contraindicaciones que la comorbilidad cardiovascular y otras enfermedades imponen en este grupo de edad, amén de las interacciones con otros fármacos, dada la frecuente polifarmacia que presenta este grupo de pacientes. Así, por ejemplo, las fichas técnicas de algunos triptanes indican la insuficiente experiencia sobre el uso de triptanes en los pacientes de mayor edad, e incluso algunos no recomiendan su administración en pacientes mayores de 65 años debido a la falta de experiencia clínica.

La procedencia de las notificaciones es mayoritariamente extrahospitalaria, principalmente a través de médicos generales (50,9%). Es de destacar la pobre implicación de los médicos especialistas con el SEFV

dado que su tasa de notificación apenas llega al 20%. Este aspecto coincide con los resultados de estudios previos, y debieran servir para concienciar a los médicos especialistas, y en nuestro caso a los neurólogos, de la importancia que para el SEFV y para el uso seguro de los medicamentos tiene su colaboración a través de la notificación mediante TA de todas aquellas sospechas de RAD por fármacos.

En cuanto al número total de RAD y su distribución por síntomas y aparatos o sistemas, la tasa RAD por cada TA fue igual a 2. Esto significa que, la mayoría de las veces, las RAD sospechosas no se presentan de forma única y aislada sino que son varias en el mismo paciente. En nuestra muestra, la asociación más frecuente fue una RAD digestiva (náuseas y vómitos) y una RAD del SNC/SNP (parestesias). Si consideramos las RAD por síntomas y/o signos, las más frecuentes fueron náuseas y vómitos, dolor precordial, parestesias, mareo y cefalea. Se destaca que el dolor precordial fue la segunda RAD más frecuentemente notificada. Al agrupar todas las RAD por aparatos y sistemas, las RAD más frecuentes afectaron al SNC-SNP-SNV, seguidas de las reacciones generales. Las RAD generales suponen un “cajón de sastre” en el que se encuadran síntomas y signos diversos que son igualmente encasillables en diversos aparatos y sistemas, y que ponen de manifiesto las limitaciones que el actual diccionario de RAD de la OMS tiene a la hora de codificar las RAD. Un ejemplo claro lo representa el que figuren dolor precordial y opresión precordial, catalogados, el primero, en las RAD del aparato cardiovascular, y el segundo, en las RAD generales. El tercer grupo en cuanto a incidencia está representado por las RAD que afectan al aparato digestivo, destacando entre ellas los vómitos y las náuseas. Ambos síntomas pueden aparecer como manifestación de la migraña, lo que hace difícil el diagnóstico diferencial y, por tanto, su adscripción como RAD o como síntoma de la propia enfermedad. Sin embargo, una RAD digestiva como la hemorragia gastrointestinal, aunque infrecuente, debiera considerarse como RAD desconocida. Esto pone nuevamente de manifiesto la importancia de la notificación de una sospecha de RAD a un fármaco, independientemente de si estamos convencidos o no de que dicha RAD esté o no provocada por el fármaco en cuestión. Recordemos que lo que se notifica no son RAD, sino sospechas de RAD, y que la suma de varios casos de sospecha puede conducir a la generación de una señal o alerta que ponga en marcha los mecanismos que conduzcan a establecer si dicha asociación fármacos-RAD es casual o no. Según el *WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring*, una

señal o alerta es una información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente, se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

El resto de aparatos y sistemas (cardiovascular, respiratorio, piel, musculoesquelético, visión, y otros como el endocrinometabólico y nutricional, reproductor femenino, urinario, audición, hepático o hematopoyético) representaban globalmente un 20% del total de RAD, destacando entre las RAD cardiovasculares, por su mayor incidencia, palpitaciones y taquicardia. Debemos destacar la existencia de un solo caso de sospecha de trastorno cerebrovascular asociado a la administración de triptanes. Otras sospechas de RAD, como las que afectan al aparato respiratorio y las musculoesqueléticas, representan un bajo porcentaje de la muestra, tal y como se señala en la ficha técnica de la mayoría de las presentaciones farmacéuticas. Entre las RAD infrecuentes se señala la notificación de 1 caso de sospecha de malformación craneal, 2 casos de secreción láctea no puerperal, 2 casos de hiperprolactinemia, 1 caso de ginecomastia y 1 caso de hepatitis colostásica.

En cuanto a la gravedad de las RAD, la mayoría fueron leves y los pacientes se recuperaron sin secuelas, tal y como se deriva de la información obtenida en los ensayos clínicos. Sin embargo, no es desdeñable una cifra de cerca del 5% de RAD graves ni la aparición de 1 caso de fallecimiento. Tal y como se indicó anteriormente, el único caso mortal contenido en la base de datos se correspondió con un paciente varón de 87 años que desarrolló una necrosis epidérmica tóxica. Tampoco es desdeñable que la demanda asistencial originada por las RAD motivara ingreso y/o prolongación del ingreso hospitalario en el 9% de los casos, asistencia en urgencias en un 1% y asistencia extrahospitalaria en el 21%, lo que pone de manifiesto que las RAD, además de su importancia epidemiológica, pueden originar un importante gasto económico y de consumo de recursos.

La causalidad o imputabilidad es el análisis caso a caso de la relación causal entre la administración de un medicamento y la aparición de una RAD. Se trata de un análisis individualizado para una notificación determinada. Los métodos de imputabilidad, como, por ejemplo, la aplicación de algoritmos, en nuestro caso el de Karch-Lasagna, tienen como objetivo ar-

monizar y estandarizar el proceso de imputación, así como permitir su reproducibilidad de un evaluador a otro. El resultado del análisis de imputabilidad señala que la mayoría de las RAD pertenecen al grupo de definidas-probables (66,5%) y, únicamente un 6,6%, al grupo de RAD condicionales-improbables, aquellas RAD cuyo nivel de imputabilidad es más bajo. De ello se desprende que la muestra del estudio es bastante representativa, dado que en un alto porcentaje de las sospechas de RAD notificadas la relación entre la administración del medicamento y la aparición de la RAD, y en consecuencia el grado de imputabilidad, fue elevada.

Un alto porcentaje de las RAD comunicadas (72%) correspondieron a RAD cuyo grado de conocimiento previo se estableció como bien conocido a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la RAD esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco. Sin embargo, no debemos menospreciar el 13% de casos en los que dicho conocimiento se fundamentó en referencias ocasionales o esporádicas de la literatura sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del fármaco, así como el 14% de RAD desconocidas. De nuevo, es importante subrayar la importancia de la notificación espontánea de las sospechas de RAD por fármacos, para así generar alertas o señales con las que se pueda establecer una relación causal, hasta entonces desconocida o documentada de forma incompleta, entre un acontecimiento adverso y un fármaco.

Es preciso, también, reseñar las limitaciones que tienen estudios de este tipo. En primer lugar, su estricta dependencia de la calidad de la información contenida en las notificaciones. En segundo lugar, estos estudios no pretenden evaluar la incidencia de una determinada RAD, dado que para ello sería necesario conocer el denominador de la relación, representado por el total de la población expuesta a un determinado fármaco. En tercer lugar, existen dificultades para la armonización del lenguaje médico. En este sentido, el diccionario de RAD de la OMS tiene limitaciones y se está haciendo un esfuerzo importante por subsanarlas.

En conclusión, el perfil de RAD sospechosas de ser provocadas por triptanes se corresponde con el de los ensayos clínicos y las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas comercializadas en España. Sin embargo, las RAD desconocidas o conocidas por referencias ocasionales representan una cuarta parte

del total. Aunque la mayoría de las RAD sean leves y se recuperen sin secuelas, originan una demanda asistencial nada desdeñable. Las RAD afectan preferentemente a mujeres en la edad media de la vida, probablemente por la mayor prevalencia de la enfermedad y el mayor uso que de estos fármacos se hace en este grupo de edad. Además, se observa una baja tasa de notificación por parte de médicos especialistas, hecho que limita el poder de la farmacovigilancia como herramienta para la generación de alertas o señales. Por ello, sería de gran importancia estimular la notificación espontánea mediante TA de las sospechas de RAD por parte de los médicos en general y de los neurólogos en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. The International Classification of Headache Disorders. 2ª ed. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-150.
2. Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache* 1994;34:319-28.
3. García-Albea E, Gutiérrez del Olmo MC, Franch O, Hernández J, Portera A. Prevalencia de la migraña en el área sur de Madrid. Estudio preliminar. *Arch Neurobiol* 1986;49:357-62.
4. Lainez JM. Migraña y calidad de vida. *Neurología* 1998;Suppl 2:1-8.
5. Lainez JM. Impacto socio-económico del dolor de cabeza. *Continua Neurológica* 1999;2:7-16.
6. Lainez JM. Impacto socio-económico de la migraña en el medio laboral. *Medicina del Trabajo* 1994;3:113-6.
7. The International Classification of Headache Disorders. 2ª ed. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-150.
8. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563-8.
9. Dahlof CG, Falk L, Risenfors M, Lewis CP. Safety trial with the 5HT_{1B/1D} agonist avitriptan (BMS-180048) in patients with migraine who have experienced pressure, tightness, and/or pain in the chest, neck, and/or throat following sumatriptan. *Cephalalgia* 1998;18:546-51.
10. Coulter DM. Privacy issues and the monitoring of sumatriptan in the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:663-7.
11. Ottavanger JP, Van Witsen TB, Valkenburg HA, Grobbee DE, Stricker BH. Adverse reactions attributed to sumatriptan. A postmarketing study in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:305-9.
12. Tansey MJ, Pilgrim AJ, Martin PM. Long-term experience with sumatriptan in the treatment of migraine. *Eur Neurol* 1993;33:310-5.
13. Lewis PJ, Barrington SF, Marsden PK, Maisey MN, Lewis LD. A study of the effects of sumatriptan on myocardial perfusion in healthy female migraineurs using ¹³NH₃ positron emission tomography. *Neurology* 1997;48:1542-50.
14. Ottavanger JP, Hoorntje JC, Valkenburg HA, Grobbee DE, Stricker BH. Exercise testing in patients with chest pain to sumatriptan. *Neth J Med* 1998;53:245-8.
15. Robbins L. Frequent triptan use: observations on safety issues. *Headache* 2004;44:178-82.
16. Ottavanger JP, Valkenburg HA, Grobbee DE, Stricker BH. Characteristics and determinants of sumatriptan-associated chest pain. *Arch Neurol* 1997;54:1387-92.
17. Young WB, Mannix L, Adelman JU, Shechter AL. Cardiac risk factors and the use of triptans: a survey study. *Headache* 2000;40:587-91.
18. Orden SCO/3102/2003, de 22 de octubre, por la que se amplía la de 21 de julio de 1994, que regula los ficheros con datos de carácter personal gestionados por el Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE nº 267. Viernes 7 noviembre 2003;39635.
19. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563-8.
20. Robbins L. Frequent triptan use: observations on safety issues. *Headache* 2004;44:178-82.