

## EDITORIAL

# El Sistema Español de Farmacovigilancia, la tarjeta amarilla y el dermatólogo

Jesús de la Cuadra Oyanguren

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario. Valencia. España.

Aunque las reacciones adversas a medicamentos (RAM) pueden afectar y expresarse clínicamente en cualquier órgano, la piel y sus anejos consituyen uno de los órganos diana más frecuentes. La importancia creciente que tienen las erupciones cutáneas medicamentosas para el dermatólogo se explica tanto por su relativa frecuencia en la práctica asistencial diaria como por los retos diagnósticos que, no pocas veces, implican.

Los estudios previos a la comercialización de un medicamento, o ensayos clínicos, permiten detectar algunos de sus posibles efectos secundarios. Éstos son los que aparecen, en primera instancia, en la ficha técnica o prospecto del medicamento. La farmacovigilancia es el conjunto de métodos que permiten detectar las RAM tras su comercialización. Uno de esos métodos son las revisiones de las publicaciones biomédicas. Solemos recurrir a la bibliografía científica para conocer los nuevos efectos adversos, no incluidos en la ficha técnica de los medicamentos, ante un paciente con una erupción cutánea con indicios de origen iatrogénico. Hacemos una búsqueda en MEDLINE y consultamos revistas y libros dedicados de forma específica a esta cuestión (Meyer's, Martindale...), aunque la mayoría es de origen anglosajón. Pero, teniendo en cuenta que las RAM dependen también de los medicamentos comercializados en cada país y de los hábitos de prescripción de sus facultativos, es evidente el interés que tiene para el médico y el dermatólogo español la farmacovigilancia que se hace en nuestro entorno.

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) se establece en la Ley 25/1990 del Medicamento<sup>1</sup> como una estructura descentralizada, que integra las actividades que las Administraciones sanitarias, central y autonómicas realizan para recoger y elaborar la información sobre las RAM de los fármacos comercializados en nuestro país. Está coordinado por el Ministerio de Sanidad, a

Correspondencia: Dr. J. de la Cuadra Oyanguren.  
Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario.  
Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia. España.

través de la Agencia Española del Medicamento, que es quien tiene la capacidad ejecutiva para realizar alertas, cambios en las fichas técnicas de los medicamentos o, incluso, obligar a su retirada del mercado.

Una de sus fuentes de información más importante es el Programa de Notificación Espontánea, método de farmacovigilancia basado en la comunicación, la recogida y la evaluación de las notificaciones de sospechas de RAM, realizadas por profesionales sanitarios (médicos y farmacéuticos principalmente), a través de la denominada «tarjeta amarilla». Este método tiene la ventaja de que cubre toda la población y es sencillo y de bajo coste. Su origen se remonta al año 1964, en Inglaterra, tras el llamado «desastre de la talidomida», responsable, tras su comercialización en Alemania, de un gran número de embriopatías.

El Programa de Notificación Espontánea es un método ágil de identificación de riesgos y problemas de seguridad con los medicamentos. Sirva como ejemplo la retirada del mercado en nuestro país de los siguientes fármacos, por efectos secundarios detectados o amplificadas por el SEFV en los mismos<sup>2</sup>: bendazaco por hepatotoxicidad, sales de bismuto por encefalopatía, cinepazida por agranulocitosis, droxicam por hepatotoxicidad, gangliósidos por síndrome de Guillain-Barré, etc. Este mismo sistema de notificación detectó los primeros casos de agranulocitosis con clozapina en Finlandia, de hepatotoxicidad con ibufenaco en Inglaterra, e incluso caracterizó un síndrome iatrogénico como el del tromboembolismo debido al uso de anticonceptivos orales en 1970.

El SEFV complementa esta fuente de información con las notificaciones y estudios de seguimiento poscomercialización de las compañías farmacéuticas (informes periódicos de seguridad), con las notificaciones procedentes de la Agencia Europea del Medicamento, y con las publicaciones de la bibliografía biomédica.

La metodología del SEFV puede tener algunos puntos débiles, como los sesgos de notificación cuantitativos, ya que existe una infranotificación, y cualitativos, pues algunas notificaciones son sólo de sospecha y la relación de causalidad entre la reacción adversa y el medicamento a veces no es probable e incluso, en ocasiones, ni siquiera posible. Sin embargo, sobre todo si trabajamos sólo con las notificaciones que tras ser evaluadas por los comités de farmacovigilancia tienen un criterio de imputabilidad entre la RAM y el medicamento al menos probable, o de certeza, sí obtenemos datos orientativos que permiten, cuanto menos, establecer hipótesis de trabajo y perfiles de prevalencia.

Los datos de la tarjeta amarilla, tras su evaluación por parte de los técnicos de farmacovigilancia de las diferentes comunidades autónomas (CC.AA.), se introducen en una base de datos informática llamada FEDRA (acrónimo de Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas).

### EL SEFV Y LA DERMATOLOGÍA

Hasta el 31 de febrero de 2003 se habían introducido datos de un total de 88.786 notificaciones de RAM, la mayoría (77%) procedente de la notificación espontánea

de casos individuales mediante la tarjeta amarilla. En esas notificaciones se describían 159.544 reacciones adversas y había 106.543 fármacos sospechosos. El 15% de estas reacciones fueron consideradas graves (mortales o que amenazaron la vida, ocasionaron prolongación o ingreso hospitalario, produjeron incapacidad o malformaciones, etc.), y el resto moderadas o leves.

El tipo de RAM comunicado al SEFV con mayor frecuencia fueron las alteraciones gastrointestinales (26%) y las reacciones de la piel y sus anejos (24%), y con menor frecuencia, los trastornos generales como fiebre, astenia, anafilaxia, etc. (18%), los trastornos del sistema nervioso central y periférico (17%), las alteraciones psiquiátricas (8%) y las alteraciones del aparato respiratorio (7%), entre otros.

De las 88.786 notificaciones de RAM que se recogieron en FEDRA, 21.382 describen reacciones en el grupo «alteraciones de la piel y anejos». Es decir, casi una cuarta parte de las RAM han producido reacciones dermatológicas. No es de extrañar, pues, la presencia de un dermatólogo en los diferentes comités asesores de farmacovigilancia de las CC.AA., como ha sido y es mi caso en la Comunidad Valenciana, donde contribuyo a la evaluación de las reacciones cutáneas que se notifican con la tarjeta amarilla. Pero al mismo tiempo también he tenido acceso, como cualquier profesional sanitario que lo solicite, a la información recogida en FEDRA.

En mi opinión, la fuente de información que supone FEDRA para la dermatología, en relación con las RAM y con las limitaciones que ya hemos señalado, tiene un valor epidemiológico más global y real, aunque quizás también menos cualificado, que la información que se desprende de los estudios sobre RAM realizados en los servicios de dermatología o en los grupos de trabajo de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). Veamos algún ejemplo.

A través de la consulta a la base de datos FEDRA he tenido la oportunidad de estudiar las RAM de fotosensibilidad notificadas al SEFV desde su creación<sup>3</sup>, así como las reacciones dermatológicas a medicamentos tópicos notificadas en los últimos 10 años<sup>4</sup>.

– Las RAM de fotosensibilidad (847 notificaciones realizadas entre enero de 1985 y octubre de 2002 y evaluadas por los técnicos de farmacovigilancia con un carácter de imputabilidad al menos probable) representaron el 1,2% del total de RAM en ese período. Los medicamentos (nombres comerciales) responsables de una mayor número de notificaciones fueron: Varibiotic®, Fastum®, Feldene®, Trangorex® y Vibracina®. Los medicamentos responsables de reacciones de fotosensibilidad que diagnosticamos con más frecuencia en los servicios de dermatología son antiinflamatorios no esteroideos (AINE) mientras que, según el SEFV, son más numerosas las notificaciones de fotosensibilidad a antibióticos, particularmente a tetraciclinas (demeclociclina y doxiciclina). Parecen más reales los datos del SEFV, en el sentido de que siempre se ha admitido que son más frecuentes las reacciones fototóxicas (tetraciclinas y

amiodarona) que las reacciones fotoalérgicas (ketoprofeno y piroxicam). La diferencia en estos datos de prevalencia se debe, en mi opinión, a que el médico de familia conoce mejor las reacciones fototóxicas y éstas se presentan con una clínica menos aguda que las reacciones fotoalérgicas. Estas últimas llegan más a menudo al dermatólogo, muchas veces a través de la puerta de urgencias.

– Las RAM a medicamentos tópicos (780 notificaciones de reacciones dermatológicas a medicamentos de uso tópico notificadas entre enero de 1992 y julio de 2002 y evaluadas con un carácter de imputabilidad al menos probable) representaron el 1,4% del total de RAM en ese período. Las reacciones cutáneas más frecuentes fueron las dermatitis alérgicas y las fotoalérgicas de contacto (80%). Los medicamentos tópicos (nombres comerciales) relacionados con la RAM fueron, sobre todo, las cremas que contenían AINE, particularmente las cremas con ketoprofeno (Fastum®, Orudis®, Extraplus®), pero también las cremas con piktetoprofeno (Calmatel®), etofenamato (Flogoprofen®, Aspitopic®, Zenavan®), fepradinol (Dalgen®, Flexidol®), las cremas antibióticas con nitrofurazona (Furacín®, Dertrase®), antisépticos yodados (Betadine®), etc. Son datos similares a los que observamos en los servicios de dermatología, donde además es mejor la calidad de la información, pues solemos llegar a un diagnóstico etiológico más preciso, ya que, sobre todo en medicamentos tópicos, no siempre es el principio activo el responsable de la RAM sino que puede ser uno de los excipientes. Los datos del SEFV confirman nuestra impresión personal de que en España la nitrofurazona es un sensibilizante más importante que la neomicina, a diferencia de lo que ocurre en otros países europeos y en Estados Unidos, y que la sensibilización al yodo y la povidona yodada va aumentando, sin duda porque los derivados yodados han ido desplazando a las sales mercuriales como antisépticos, tanto en los hospitales como en los domicilios.

## LA TARJETA AMARILLA Y EL DERMATÓLOGO

¿Cuántos y qué profesionales sanitarios utilizan la tarjeta amarilla para notificar RAM al SEFV? Hasta ahora lo hacen sobre todo los médicos de familia (70%), y después los médicos especialistas (20%) y los farmacéuticos (10%). Dos tercios de las notificaciones proceden del nivel primario de atención sanitaria y el tercio restante procede de profesionales hospitalarios. Las notificaciones que proceden del sector hospitalario son, proporcionalmente, de RAM más graves que las que se notifican desde atención primaria.

No es fácil definir las razones de la infranotificación de RAM mediante la tarjeta amarilla por parte del médico, sobre todo del médico especialista y, en nuestro caso, del dermatólogo. Una razón puede ser que el clínico se interesa más por una RAM cuando ésta tiene un potencial interés científico, que ante otra cuya notificación al SEFV sólo la considera como una tarea burocrática más. La disponibilidad de tiempo en un sistema sanitario saturado hace que, si la notificación no se reali-

za inmediatamente, lo más probable es que se olvide. Además, aunque la Ley del Medicamento ya recoge, en su artículo 57, el deber de los profesionales sanitarios de comunicar los efectos indeseados causados por los fármacos, hasta ahora los responsables del SEFV han hecho hincapié en que se notificaran las reacciones graves y muy graves, las reacciones nuevas, o las reacciones a medicamentos nuevos en el mercado, sobre todo por parte del médico especialista. En ese sentido, mi percepción es que el SEFV funciona y goza de buena salud.

En las IV Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia celebradas el 4 y 5 de abril en Valencia<sup>4</sup> se comentaba la satisfacción general por la marcha del SEFV en el ámbito nacional y europeo, y que había que seguir trabajando sobre todo en la mejora de la calidad de las notificaciones. Al SEFV debían seguir llegando las tarjetas amarillas con la sospecha de RAM graves, nuevas y RAM a nuevos fármacos, pero en el caso de reacciones leves había que estimular las notificaciones siempre que tuvieran calidad de información. Las RAM leves y poco consistentes daban mucho trabajo a la hora de su codificación a los técnicos de farmacovigilancia y sólo aportaban, en sentido figurado, «ruido de fondo».

Desde este editorial apostamos por la mejora de la calidad del SEFV. Ello va condicionado, por una parte, a que las administraciones autonómicas faciliten la tarea de notificación, haciendo accesible la tarjeta amarilla en nuestros puestos de trabajo. Por ejemplo, la tarjeta amarilla ya se puede rellenar y remitir por correo electrónico a través de Internet en algunas CC.AA., como ocurre en la Comunidad Valenciana.

Por otra parte, el médico y el dermatólogo deben seguir notificando, además de todas las reacciones graves y nuevas, las reacciones ya conocidas, moderadas y leves; pero, eso sí, cuando exista una mínima calidad en la información que proporcionan. En este sentido, y particularmente ante una dermatitis de contacto, se debe incluir, en el apartado de «observaciones» de la tarjeta amarilla, si se ha realizado una prueba de reexposición (prueba abierta u *open test*) y su resultado. Ello mejora la calidad de la información de la tarjeta amarilla y facilita la imputabilidad de la RAM a los técnicos de farmacovigilancia.

Pero además, en estos casos, aunque se haga un diagnóstico de certeza respecto a la imputabilidad de la crema comercial y la RAM mediante una prueba de reexposición con el medicamento tópico comercial, no se llega a diagnosticar etiológicamente la sustancia responsable de la dermatitis de contacto, que no siempre es el principio activo. Por ello, el dermatólogo debe, además de notificar y mejorar la calidad informativa de la tarjeta amarilla mediante una prueba abierta, asumir que dar una mejor calidad asistencial pasa por remitir al paciente a un centro de referencia donde se llegue al diagnóstico etiológico preciso de su alergia.

En el Servicio de Dermatología del Hospital General de Valencia, donde sí llegamos al diagnóstico etiológico de las dermatitis alérgicas y/o fotoalérgicas de contacto mediante pruebas epicutáneas de alergia y/o fotoalergia, hemos observado que las sustancias responsables de las dermatitis de contacto de origen iatrogénico son, hasta en un 20% de los casos, parte del excipiente y no el principio activo de la crema, como por ejemplo propilenglicol, alcoholes de lanolina, etilendiamina, cloro-cresol, alcohol bencílico, alcohol estearílico y perfumes, particularmente el geraniol y la esencia de lavanda. Una buena calidad asistencial implica que el paciente conozca exactamente la sustancia responsable de su alergia y pueda evitar nuevos brotes de dermatitis al contactar con alérgenos que no sólo están en los medicamentos tópicos, sino que también se encuentran en su ambiente laboral, doméstico, higiénico y cosmético.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE n.º 306, de 22 de diciembre de 1990.
2. Madurga M, De Abajo F, Martín-Serrano G, Montero D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. En: Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid: Grupo IFAS, 1998; p. 37-61.
3. De la Cuadra Oyanguren J, Larrea García M, Navarro Gosálbez M. Fotosensibilidad a medicamentos en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia. Dermatología Práctica 2002;11:32-7.
4. De la Cuadra Oyanguren J. Mejora en la calidad de la información de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos tópicos en atención primaria. IV Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia. Valencia, 4-5 abril de 2003. Libro de resúmenes, p. 65.