Riesgo de agranulocitosis por fármacos: una aproximación al análisis de riesgos a partir de notificaciones espontáneas de casos de agranulocitosis en pacientes tratados con dobesilato de calcio

P. ZAPATER HERNÁNDEZ, J. F. HORGA DE LA PARTE, A. G. GARCÍA*

*Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante. *Instituto Teófilo Hernando. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de la Princesa, y Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid*

RISK OF AGRANULOCYTOSIS ASSOCIATED TO DRUGS: AN APPROACH TO THE ANALYSIS OF RISKS USING SPONTANEOUS REPORTING OF AGRANULOCYTOSIS ASSOCIATED TO CALCIUM DOBESILATE TREATMENT

RESUMEN

Fundamento: Con frecuencia es necesario decidir sobre la seguridad de los fármacos basándose en casos aislados de pacientes que desarrollan un cuadro clínico mientras toman un fármaco. Se presenta una aproximación desarrollada para detectar, a partir de notificaciones espontáneas, si una población de pacientes tratados con dobesilato de calcio sufre un aumento del riesgo de agranulocitosis.

Método: Con los datos de consumo de dobesilato se estimó el número máximo de pacientes tratados. Se identificaron las notificaciones espontáneas de agranulocitosis por dobesilato en el período 1985-2000. Asumiendo diferentes tasas de notificación se calculó, usando la distribución de Poisson y el riesgo de agranulocitosis en la población general, el número probable y el número máximo de casos de agranulocitosis esperable en los pacientes tratados. Los mismos cálculos se repitieron estudiando la influencia del porcentaje de pacientes con edad mayor de 60 años y de la duración del tratamiento.

Resultados: El número de casos de agranulocitosis por dobesilato, notificados espontáneamente durante 1985-2000, no se diferencia del número máximo de casos explicables por el riesgo basal en la población general. El probable gran número de pacientes de edad avanzada tratados con dobesilato y/o que tomaron el fármaco durante varios meses, hace todavía más difícil identificar un aumento de riesgo por el fármaco.

Conclusiones: La valoración del riesgo de agranulocitosis por un fármaco exige controlar el riesgo basal de este problema en la población general, y las posibles modificaciones de dicho riesgo por factores particulares de las poblaciones de pacientes tratados con el fármaco.

PALABRAS CLAVE: Sistemas de notificación de reacciones adversas a fármacos. Distribución de poisson. Evaluación de riesgos. Dobesilato de calcio. Agranulocitosis.

ABSTRACT

Background: Frequently, decisions about the safety of drugs are based on isolated cases of patients that develop a disease, while they have been taken a drug. A new method to detect, using spontaneous reporting, increases in agranulocytosis risk among patients treated with calcium dobesilate is shown.

Method: Using data of dobesilate sales, the maximum number of patients treated in a year was calculated. Spontaneous reports of agranulocytosis associated to dobesilate notified along the period 1985-2000 were identified. The number and the maximum number of cases explained by the agranulocytosis risk in a general population were calculated using the distribution of Poisson, assuming several reporting rates. Similarly, the influence of number of patients older than 60 and the duration of exposure to the drug were analysed.

Results: The number of spontaneously reporting cases of agranulocytosis associated to dobesilate, in the period 1985 - 2000 was not greater than the maximum number of cases predicted by the agranulocytosis risk in a general population. Probably, a high number of dobesilate-treated patients had an advanced age and/or took the drug during several months. In these conditions, it is more difficult to identify an increase of risk associated to drug.

Conclusions: To calculate the risk of agranulocytosis associated to a drug is required to consider the basal risk of agranulocytosis in a general population as well as its possible modifications in the population of patients treated with the drug.

KEY WORDS: Adverse drug reaction reporting systems. Poisson distribution. Risk assessment. Calcium dobesilate. Agranulocytosis.

Zapater Hernández P, Horga de la Parte JF, García AG. Riesgo de agranulocitosis por fármacos: una aproximación al análisis de riesgos a partir de notificaciones espontáneas de casos de agranulocitosis en pacientes tratados con dobesilato de calcio. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 275-282.

INTRODUCCIÓN

Uno de los diagnósticos más difíciles a los que debe enfrentarse un médico es el de una enfermedad causada por un fármaco, aproximadamente un 30% de los pacientes hospitali-

zados experimentan una o más reacciones adversas a medicamentos (RAM) mientras permanecen en el hospital. Un 6,7% de los pacientes hospitalizados sufre una RAM grave o severa (que precisa o prolonga la hospitalización, causa incapacidad permanente, o lleva a la muerte), y un 0,3% muere

Trabajo aceptado: 25 de febrero de 2002

Correspondencia: Pedro Zapater. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante. c/ Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante. Tfno/Fax: 965938226. e-mail: zapater_ped@gva.es

como resultado de una RAM (1). Por otro lado, un 5% de todos los pacientes que ingresan en hospitales lo hacen como consecuencia de una RAM (2).

Varios son los factores o limitaciones que explican la dificultad en el diagnóstico de las RAM. Una limitación importante sería la que podemos llamar *limitación diagnóstica* que consiste en que el cuadro clínico de una RAM no se diferencia en nada del que aparece en otras patologías con causas distintas: infecciosas, tumorales, autoinmunes, alérgicas y otras. En la actualidad no existe un método diagnóstico preciso que nos permita diferenciar una agranulocitosis o una hepatitis causada por un fármaco de las que tienen otro origen.

Existe un segundo tipo de limitación que podemos llamar *psicológica* que se basa en que los médicos tendemos a considerar los fármacos como algo beneficioso; para eso se prescriben. Nos cuesta pensar que los fármacos puedan ser causa de una enfermedad o del empeoramiento de aquella que se pretende tratar.

En tercer lugar, existe una limitación *de información* en la medida en que establecer cualquier relación de causalidad es un proceso complejo que exige interpretar lo ocurrido en un determinado paciente mediante el conocimiento previo aceptado por la comunidad científica. Por ejemplo, en la medicina actual aceptamos la etiología infecciosa de muchas patologías en las que coexisten de forma simultánea unos signos y síntomas clínicos con datos indicativos de la presencia de un determinado germen en el organismo. En realidad, si a esta coincidencia temporal se le confiere rango de causalidad es porque existe todo un conjunto de información en los archivos médicos (información microbiológica, fisiopatológica, epidemiológica, de eficacia de antimicrobianos) que confiere gran valor a esta atribución. En el caso de los fármacos y las RAM no suele existir dicha información y, por lo general, las atribuciones de causalidad que se realizan son especulativas y sujetas a discusión.

Durante el proceso de desarrollo previo a la comercialización de un fármaco suelen evaluarse sus efectos en unas condiciones muy controladas (ensayos clínicos) y en una población reducida de pacientes (entre 2.000 y 5.000). Esto hace que antes de la comercialización del fármaco, la probabilidad de identificar efectos adversos infrecuentes sea muy baja. Una vez que el fármaco sale al mercado, el único que puede diagnosticar las RAM graves es el médico en su práctica diaria; sólo cuando notifica su sospecha a la comunidad científica (en forma de notificación a los sistemas de farmacovigilancia, o como publicaciones) empieza a existir información en los archivos científicos que puede usarse en futuras atribuciones de causalidad de la RAM a un determinado fármaco. En realidad, el valor prospectivo, en términos de evidencia científica, de las notificaciones de casos aislados es muy reducido. Ello se debe a que resulta imposible, o al menos muy difícil extrapolar, a partir de dicha información, principios que puedan generalizarse y que nos den cierta seguridad de que al efectuar dichas generalizaciones no está sometido a una posibilidad excesiva de error.

Diversos estudios han estimado que solo un 10-15% de las RAM severas y un 5% de las leves-moderadas se notifican (3). Las discrasias sanguíneas representan un pequeño porcentaje del total de reacciones adversas que los médicos notifican de forma espontánea a las autoridades sanitarias; sin embargo, son de gran importancia, ya que son responsables de una gran proporción de las reacciones adversas con desenlace fatal (4).

En los últimos 20 años han tenido lugar varias controversias sobre la posible asociación entre algunos casos de agranulocitosis y el uso de fármacos de uso frecuente. Uno de ellos, el dobesilato de calcio, puede ser un buen ejemplo para ilustrar la dificultad que entraña valorar el riesgo de un efecto adverso grave asociado al uso de un fármaco, sobre la base de algunos casos de pacientes en los que se ha producido una agranulocitosis, y se sospecha la posible implicación del fármaco en la producción de dicho evento.

Es esencial comprender que toda la información procedente de un caso aislado sirve exclusivamente para interpretar lo que ocurre en ese paciente. Por ello es prácticamente imposible que a partir de dicha información podamos hacer cualquier estimación sobre la existencia de un riesgo, y la magnitud de dicho riesgo asociado a la toma del fármaco por otros pacientes. El concepto de riesgo es un concepto poblacional y, por tanto, sólo podemos calcularlo a partir de datos de una población. En realidad, siempre que valoramos la relación beneficio/riesgo que entraña la administración de un fármaco a un paciente lo hacemos basándonos en criterios estadísticos y poblacionales; no predice qué va a acontecer en el paciente concreto al que tratamos, sino la probabilidad de que suceda un beneficio o un perjuicio determinados. En el caso de la estimación del beneficio esperado de un fármaco se recurre a la información obtenida en los ensayos clínicos sobre la eficacia media en un tipo determinado de pacientes; igual debe ocurrir con la valoración del riesgo de un fármaco. En este trabajo se presenta una nueva aproximación que permite detectar, a partir de notificaciones espontáneas, si una población de pacientes tratados con un fármaco, como el dobesilato de calcio, tiene un mayor riesgo de agranulocitosis.

MATERIAL Y MÉTODO

EL PROBLEMA DE LA AGRANULOCITOSIS POR FÁRMACOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ASISTENCIAL

Para analizar o cuantificar el riesgo de que aparezca una RAM concreta cuando se utiliza un medicamento sospechoso, antes es necesario conocer cuál es el riesgo de ese efecto adverso en la población general. Por lo que se refiere al riesgo de agranulocitosis, disponemos de la información de un estudio de casos y controles (IAAAS = *International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study*) consistente en un seguimiento prospectivo de una población de 23 millones de habitantes de 6 países europeos e Israel, realizado durante un período de 5 años (1980 a 1986) (5,6). En este estudio se identificaron a los pacientes con cifras de granulocitos inferiores a $500/\text{mm}^3$ o con un número total de leucocitos inferior a $3.000/\text{mm}^3$. Se excluyeron pacientes que estaban recibiendo quimioterapia, radioterapia, tratamientos inmunosupresores, tenían cánceres hematológicos, hiperesplenismo, anemia megaloblástica o SIDA.

Al final del estudio se habían identificado 537 casos de agranulocitosis (157 en pacientes ingresados en hospitales y 380 en medio ambulatorio) lo que equivale a una incidencia anual de agranulocitosis de 4,7 casos por millón de personas observadas durante un año. Mediante análisis de regresión logística múltiple, los autores estimaron que un 64-66% de estos casos de agranulocitosis podrían atribuirse a fármacos (3,1 casos/ millón de personas/ año).

Igualmente, el estudio detectó la existencia de diferencias importantes en la incidencia de agranulocitosis entre las dife-

rentes áreas geográficas estudiadas (1,5 casos/ millón de personas/ año en Milán a 5,5 casos/ millón de personas/ año en Budapest) y dependiendo de la edad de los pacientes (<24 años - 1,1/ millón/ año; 25-59 años - 2,7/ millón/ año; > 60 años - 9,5 / millón/ año). El número de mujeres con agranulocitosis fue el doble que de hombres.

EL PROBLEMA DE LA AGRANULOCITOSIS POR DOBESILATO DE CALCIO

El dobesilato de calcio (Doxium®) es un medicamento investigado y desarrollado en España, donde se fabrica desde hace 30 años y desde donde se exporta a 98 países en los que se encuentra comercializado, entre otros Alemania, Austria, Bélgica, España, Francia, Grecia, Italia, Luxemburgo, Portugal, República Checa y Suiza. En España está autorizado en dos indicaciones fundamentales, el tratamiento de los síntomas de la insuficiencia venosa crónica (dolor, edema, calambres, parestesias, pesadez de piernas) y la retinopatía

diabética no proliferativa. En el año 1985 se notificaron dos casos de pacientes tratados con dobesilato, que habían desarrollado un cuadro de agranulocitosis; la sospecha sobre la causa del mismo recayó sobre el fármaco. Uno de estos casos se comunicó en forma de una publicación (7) y el otro como notificación espontánea al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Desde entonces, e incluyendo estos dos casos, se han notificado por cualquiera de los dos sistemas un total de 13 casos de agranulocitosis cuyas características se resumen en la tabla I. Los 13 casos conforman una población de edad avanzada (rango de edad: 64 a 93 años), con predominio del sexo femenino (9 mujeres y 4 hombres) y en la que destaca el hecho de ser pacientes politratados (entre 3 y 8 fármacos por paciente). El tiempo entre el inicio del tratamiento y el diagnóstico de agranulocitosis oscilaba entre varios días hasta varios años. La recuperación del cuadro fue rápida en todos los casos; los pacientes volvieron a la normalidad entre 3 y 24 días después de suspender el tratamiento con dobesilato y, en la mayoría de los pacientes (Tabla I), del resto de tratamientos concomitantes.

TABLA I

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS NOTIFICADOS / PUBLICADOS DE POSIBLE ASOCIACIÓN ENTRE LA TOMA DE DOBESILATO DE CALCIO Y AGRANULOCITOSIS

<i>Año de notificación / País de notificación / Forma de notificación</i>	<i>Tiempo de tratamiento con dobesilato</i>	<i>Edad del paciente / Sexo del paciente / Nº de tratamientos activos</i>	<i>Días hasta la recuperación tras suspender el dobesilato</i>
1985 / Alemania / P: (7)	15 semanas	64 / F / 6	18 *
1985 / España / Fv	6 años	91 / F / 5	6 #
1986 / España / Fv	varios años	72 / F / 5	10 #
1986 / Francia / Fv	16 días	77 / M / 2	5
1987 / Suiza / Fv	3-4 meses	80 / F / 4	3 #
1988 / Francia / Fv	1 mes	66 / F / 4	4 #
1994 / España / P: (8)	9 meses	70 / F / 7	6 # % *
1995 / España / P: (9)	6 meses	68 / F / 4	13 # %
1996 / España / P: (10)	2 meses	64 / M / 4	7 # %
1996 / España / Fv	3 meses	75 / M / 3	15 #
1996 / España / Fv	3 meses	73 / M / 4	25 #
1997 / España / Fv	varios años	93 / F / 4	13 # %
1998 / España / Fv	1 mes	75 / F / 5	13 #

P = publicación. Fv = farmacovigilancia. Tto = tratamiento. M = masculino. F = Femenino. Tratamientos activos: tratamientos que el paciente tomaba en el momento de la detección de la agranulocitosis además del dobesilato. # = se suspendió otros tratamientos que el paciente tomaba además del dobesilato en el momento del diagnóstico de agranulocitosis. % = se tiene constancia de que se trató al paciente con G-CSF durante el periodo de recuperación. * = reexposición positiva al dobesilato.

APROXIMACIÓN AL CÁLCULO DEL RIESGO DE AGRANULOCITOSIS ASOCIADA AL USO DE DOBESILATO DE CALCIO A PARTIR DE LOS CASOS RECOGIDOS POR LOS SISTEMAS DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

En Medicina es habitual considerar circunstancias y situaciones de presentación infrecuente como partos triples, albinismo, polidactilia y otras muchas. Matemáticamente se considera que la distribución de Poisson describe muy bien la frecuencia con la que aparecen estos cuadros, que tienen una pequeña probabilidad de ocurrencia en una población con un gran número de individuos. Esta estrategia puede aplicarse también cuando el número de pacientes tratados es muy grande mientras que el número de posibles casos de agranulocitosis en esa población es comparativamente pequeño; podemos así usar la distribución de Poisson para calcular el número máximo de notificaciones de casos de agranulocitosis que cabría esperar como consecuencia de una asociación accidental entre el consumo del fármaco y la aparición de la RAM (11). Dicho de otra manera, necesitamos estimar un riesgo basal de agranulocitosis (número esperable de casos para una determinada incidencia basal de agranulocitosis en una población) que nos permita calcular si el número de casos ocurridos entre los pacientes tratados con el fármaco supera de forma significativa ($p < 0,05$) dicho riesgo basal. Cuando esto ocurre es cuando hablaremos de que existe un incremento del riesgo. Para hacer esta estimación debemos realizar unos cálculos que nos permitan responder a las siguientes cuestiones:

—¿Cuál es el riesgo de que aparezca agranulocitosis en una población tratada con un fármaco (por ejemplo dobesilato), debido al riesgo basal/poblacional?

—¿Cuántos casos de agranulocitosis podrían aparecer en esta población como máximo, sin que eso significase que el fármaco está incrementando el riesgo de agranulocitosis?

En el apéndice A se indica cómo se estima matemáticamente el riesgo basal de agranulocitosis en una población tratada con dobesilato (ecuación 1) y cómo, usando la distribución de Poisson (ecuación 2), puede calcularse el número máximo de casos que uno esperaría encontrar si el riesgo de agranulocitosis en la población que estudia no supera el riesgo basal (ecuación 3; $P(K) = 0,05$).

APÉNDICE A

Ecuación 1:

$$Mp = Nt * Pp * (Dt/Dp)$$

En la que Mp = número de casos de agranulocitosis explicables por el riesgo basal poblacional y no por el Dobesilato; Nt = número de pacientes tratados con el Dobesilato; Pp = probabilidad de agranulocitosis en la población general, excluidos los casos infecciosos, tumorales y causados por radioterapia y/o quimioterapia. Se ha usado la tasa de incidencia global calculada en el “International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study” (IAAAS) = 4,7 casos por millón de personas y por año (6); Dt = duración en semanas del tratamiento con Dobesilato; Dp = duración en semanas del período de tiempo considerado para estimar el riesgo basal de agranulocitosis (1 año = 52 semanas).

Ecuación 2:

$$P(K) = (e^{-Mp} * Mp^K) / K!$$

P(K) = probabilidad de que se produzcan K casos de agranulocitosis.

Ecuación 3:

$$P(K) = 1 - (P_0 + P_1 + \dots + P_{K-1})$$

P(K) = probabilidad acumulada de que por lo menos se produzcan K casos de agranulocitosis.

RESULTADOS

ESTIMACIÓN DEL RIESGO BASAL DE AGRANULOCITOSIS ENTRE LA POBLACIÓN DE PACIENTES TRATADOS CON DOBESILATO DURANTE EL PERÍODO 1978-2000

Desgraciadamente no disponemos de la cifra exacta de pacientes tratados durante este tiempo con dobesilato, aunque conocemos la cantidad del fármaco vendido en dicho período.

TABLA II

Nº DE COMPRIMIDOS DE DOBESILATO DE CALCIO VENDIDOS EN ESPAÑA Y RESTO DE PAÍSES DURANTE EL PERÍODO 1978-2000 Y ESTIMACIÓN DE LA POSIBLE POBLACIÓN DE PACIENTES TRATADOS EN DOS SITUACIONES DIFERENTES: USO E INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA O EN RETINOPATÍA DIABÉTICA

<i>Años analizados</i>	<i>Area geográfica</i>	<i>Nº de comprimidos de 250 mg vendidos*</i>	<i>Indicación</i>	<i>Población expuesta total</i>
1978-2000	España	2.065.841.450	IVC	17.215.345
			RD	1.721.535
	Resto	3.319.044.484	IVC	27.658.704
			RD	2.765.870
	Total	5.384.885.934	IVC	44.874.049
			RD	4.487.405

* Se han considerado los comprimidos de 500 mg como dos de 250 mg. IVC = insuficiencia venosa crónica. RD = retinopatía diabética. La exposición a dobesilato de calcio ha sido calculada considerando que en la insuficiencia venosa crónica la dosis media es de 1g/día durante 30 días/año, y en la de retinopatía diabética la dosis media es de 1g/día durante 300 días/año. Fuente: Laboratorios Esteve.

Pero si establecemos una serie de condiciones a priori, podemos hacer una aproximación de un posible número de pacientes tratados con el fármaco (Tabla II). Supongamos que todas las personas tratadas con dobesilato lo han recibido debido a insuficiencia venosa crónica y, por tanto, han tomado una dosis media de 1g/día durante 30 días/año (dosis propia de la insuficiencia venosa crónica); luego a lo largo del período de 22 años que va del año 1978 al 2000 tendremos como máximo un total de 44.874.049 de pacientes tratados. Asumiendo una cifra uniforme de ventas del fármaco a lo largo del tiempo tenemos que se ha tratado con dobesilato a 2.039.729 pacientes cada año. En la tabla III se indica, para esta población, y para distintas tasas de notificación (debe corregirse el número de casos que ocurren por el porcentaje de estos que finalmente se notifica a la comunidad científica de una u otra forma), el número más probable de casos y el número máximo o número límite de casos de agranulocitosis explicables por el riesgo basal (4,7/ millón /año). Este número de casos límite nos marca un valor por encima del cual ya no podemos explicar los casos aparecidos sólo por la incidencia de agranulocitosis en la población general.

Asumamos una tasa de notificación espontánea de agranulocitosis de un 10-15%, que es la descrita por diversos autores para las RAM graves (3). Como puede verse en la tabla 3 necesitaríamos identificar más de 22 casos de agranulocitosis a lo largo de los 22 años, entre la población de pacientes tratados con dobesilato, para superar el número máximo de casos explicable con el riesgo en la población general, que es de 1 caso / año si solo se notificara el 10%.

INFLUENCIA DE LA EDAD Y LA DURACIÓN DE LA EXPOSICIÓN AL FÁRMACO EN LA DETECCIÓN DE CASOS DE AGRANULOCITOSIS

El estudio IAAAS encontró importantes diferencias en la incidencia de casos de agranulocitosis, dependiendo de la edad de la población analizada (<24 años - 1,1 /10⁶/año; 25-59 años - 2,7 /10⁶/año; > 60 años - 9,5 /10⁶/año) (12). En el año 1996 el porcentaje de población europea mayor de 65 años era del 15,6% y el de la población por debajo de 15 años era del 17,4% (Fuente: Oficina de estadística del Reino Unido en

<http://www.statistics.gov.uk>). El dobesilato no es un fármaco que se utilice en pediatría y a juzgar por las indicaciones que tiene, insuficiencia venosa y retinopatía diabética, es lógico suponer que la mayoría de pacientes tratados van a pertenecer al 15%-20% de pacientes por encima de 60 años, precisamente la población con mayor riesgo basal de agranulocitosis. De hecho, los 13 casos notificados de sospecha de agranulocitosis eran pacientes mayores de 60 años. En la figura 1 se ha representado el número de casos de agranulocitosis esperables (notificación del 100%) a lo largo de un año, en una población de 2.039.729 pacientes en la que se modifica el porcentaje de personas mayores de 60 años. Vemos en esta figura que el número de casos de agranulocitosis varía desde los 0 casos (el número máximo de casos explicable con el riesgo basal sería de 2) si toda la población fuera menor de 60 años hasta 1 caso (máximo de 4) en el supuesto de que el 100% de los pacientes superaran dicha edad. En esta misma figura se ha representado la influencia de la tasa de notificación así, una notificación

Fig. 1. Nº de casos coincidentes de agranulocitosis dependiendo del % de mayores de 60 años en la población estudiada. Tiempo de observación de 1 año. Tamaño de la población estudiada = 2.039.729 pacientes tratados por insuficiencia venosa crónica.

TABLA III

Nº DE CASOS ESPERADOS CADA AÑO Y NÚMERO MÁXIMO DE CASOS DE AGRANULOCITOSIS EXPLICABLES POR EL RIESGO BASAL DE AGRANULOCITOSIS DE LA POBLACIÓN GENERAL DEPENDIENDO DE LA TASA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA QUE SE CONSIDERE, EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES TRATADOS CON DOBESILATO. TIEMPO DE OBSERVACIÓN DE 1 AÑO. TAMAÑO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA = 2.039.729 PACIENTES TRATADOS CON DOBESILATO POR INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA

% notificación	Número de casos esperados cada año	Número máximo de casos anuales de agranulocitosis explicables por el riesgo basal de agranulocitosis de la población general
5	0	0
10	0	1
25	0	1
50	0	2
75	1	2
100	1	2

La exposición a dobesilato de calcio ha sido calculada considerando en la insuficiencia venosa crónica un tratamiento durante 30 días/año (valor de Dt en la ecuación 1).

del 10% impide detectar el efecto de la edad sobre los cambios en el riesgo basal, en poblaciones en las que el número de pacientes con edades por encima de los 60 años de edad supere el 50-60%.

Otro factor a considerar es el tiempo que el paciente permanece en tratamiento con el fármaco. Cuanto mayor es dicho tiempo más probable es que se produzca una asociación al azar entre los casos de agranulocitosis, explicables por el riesgo basal y el consumo del fármaco. En la figura 2 se representa el número de casos que aparecerían en función del riesgo basal (4,7/ millón de pacientes/ año) en una población de 1 millón de pacientes tratados durante distintos tiempos. Igual que pasa con la edad se observa cómo la duración de los tratamientos modifica el número de casos coincidentes con el tratamiento. De nuevo, una tasa de notificación baja nos impide detectar dicho incremento del riesgo basal. En la tabla I puede verse que la gran mayoría de los pacientes de los casos notificados de agranulocitosis por dobesilato han tomado el fármaco durante períodos muy superiores a los 30 días; incluso hay casos de pacientes que superan los 10 meses anuales de tratamiento.

Fig. 2. N° de casos coincidentes de agranulocitosis dependiendo del tiempo (meses) que los pacientes toman el fármaco. Tiempo de observación de 1 año. Tamaño de la población estudiada = 1.000.000.

En la figura 3 se representa en tres dimensiones el número probable de casos de agranulocitosis, dependiendo del tiempo (meses) que los pacientes toman el fármaco y de su edad (% de pacientes mayores de 60 años). Esta figura muestra que en poblaciones de pacientes en las que se dé una confluencia de estos dos factores, duración del tratamiento y edad avanzada de la población, el riesgo basal de agranulocitosis va a ser muy elevado. Sin embargo, y como veíamos en las figuras 1 y 2, las tasas bajas de notificación van a impedir percibir estos cambios del riesgo basal. De hecho, lo que podemos percibir es un número mayor de casos de agranulocitosis no explicables por el riesgo de la población general. Este incremento en el número de casos puede atribuirse de forma errónea al fármaco, si no se consideran las modificaciones del riesgo basal. ¿De qué manera han influido estos dos factores en la posible asociación entre los casos de agranulocitosis y el consumo de dobesilato? No lo sabemos, pero el hecho de que todos los casos notificados sean pacientes mayores de 60 años y que 10

de un total de 13 pacientes tomaran el dobesilato durante períodos de tiempo superiores a un mes, antes de detectarse el problema, sugiere que ambos factores puedan desempeñar un papel significativo en el número de casos presuntamente asociados al medicamento.

Fig. 3. Modelización del número de casos coincidentes de agranulocitosis dependiendo del tiempo (meses) que los pacientes toman el fármaco y de su edad (en % de la población de pacientes mayores de 60 años). Tiempo de observación de 1 año. Tamaño de la población estudiada = 1.000.000

DISCUSIÓN

Todo el desarrollo matemático y el modelo construido en los apartados anteriores están determinados por lo que hemos llamado limitación “diagnóstica” para identificar las RAM. Se percibe, claramente y el ejemplo del dobesilato lo ilustra, que la gran dificultad radica en delimitar lo mejor posible la magnitud de un problema, en este caso la agranulocitosis, para luego estimar si el posible riesgo al tomar un fármaco supera o no el riesgo basal. Lógicamente nada de esto ocurriría si, por ejemplo la agranulocitosis por dobesilato, tuviera alguna característica que permitiera diferenciarla de las agranulocitosis causadas por otros fármacos o por otras causas. Además, se trata de una limitación mucho más sutil de lo que parece a primera vista; ello se debe al hecho de que lo que llamamos riesgo basal se puede modificar dependiendo de las características de los pacientes y de otros factores que, si no se controlan, pueden llevarnos a conclusiones erróneas.

En cualquier caso es imposible establecer con una aproximación de este tipo que los casos de agranulocitosis aparecidos hayan sido causados por dobesilato o por otro fármaco administrado conjuntamente; más bien lo que se concluye es que la frecuencia con la que aparece el problema no es posible diferenciarla, desde un punto de vista poblacional, del riesgo de agranulocitosis por otras causas. Por tanto, desde un punto de vista práctico, el uso de un determinado fármaco no puede identificarse como una situación de riesgo.

Diferente es la estrategia necesaria para llegar a establecer en cada uno de los casos de agranulocitosis la probabilidad de que la causa sea o no un fármaco determinado. En realidad,

para poder hacerlo se necesita superar la otra limitación a la que nos referíamos al principio de este trabajo, la limitación “de información”. Hay datos de los propios casos de agranulocitosis y Dobesilato que apoyan la sospecha de la asociación. Tales son los dos casos de reexposición positiva al fármaco, o los dos casos en que la recuperación de los granulocitos sucedió tras la supresión del dobesilato, sin que se retirasen otros medicamentos. Y otros como la prolongada exposición al fármaco en varios pacientes, antes de que se produzca la agranulocitosis o la ingesta concomitante de otros fármacos que van en contra de dicha sospecha. Interpretar adecuadamente lo que está ocurriendo exige información sobre el posible mecanismo implicado en la producción de la agranulocitosis, y sobre si existe o no alguna relación entre dicho mecanismo y el tiempo de exposición al fármaco, su relación con la dosis, con la forma de utilizar el fármaco, con las características clínicas y patologías de los pacientes. Disponer de toda esa información hubiera permitido establecer con mayor precisión la relación causal para el dobesilato y los otros fármacos en cada uno de los casos de agranulocitosis notificados. Y sólo cuando se hubiera establecido el número real de casos en los que el dobesilato o el fármaco en estudio sea la causa más probable, podría estimarse el riesgo real de agranulocitosis por el fármaco, y valorar si ese riesgo supera o no el riesgo poblacional.

La verdad es que el ejemplo elegido del dobesilato ilustra, a nuestro parecer, las limitaciones que como información tiene cualquier notificación espontánea y la dificultad que entraña extraer consecuencias aplicables al uso clínico de un fármaco. Lo ideal en cuanto a calidad de la información sería realizar estudios prospectivos de cohortes, o ensayos clínicos aleatorizados centrados en la seguridad de un producto. Pero el enorme coste que ello implica, a consecuencia de lo infrecuente de los eventos y por tanto de la necesidad de incluir números exageradamente grandes de pacientes, hace inviable esta posibilidad en la práctica, sin contar los problemas éticos que cualquier estudio de estas características conlleva. En el hipotético caso de que estos estudios se llevaran a cabo, tampoco se verían libres de problemas y sesgos. Tal es el caso en la selección de los controles con los que se compara en los estudios de cohortes, ya que como hemos visto, variaciones en las características de los pacientes, o en la exposición a otros factores de riesgo, se traducen en diferencias en el riesgo basal del que parten los grupos que se comparan. Este problema puede incidir de una forma especial en los estudios de casos y controles donde, por definición, se parte de dos grupos de pacientes con hechos clínicos distintos. Hasta tal punto se consideran limitados este tipo de estudios que organismos sanitarios de referencia internacional como la OMS han rechazado las pruebas obtenidas en estudios de este tipo como

evidencias válidas para, por ejemplo, atribuir riesgos a fármacos como los calcio-antagonistas, cuando se usan en el tratamiento de la hipertensión arterial (13).

¿Entonces no existe posibilidad alguna de conocer los riesgos de RAM por fármacos salvo que estos sean muy evidentes? ¿Debemos actuar suprimiendo los fármacos del mercado ante el primer caso de sospecha de una RAM severa? ¿Debemos esperar a tener la seguridad científica de que ocurre un problema y actuar cuando la situación ha adquirido unas dimensiones trágicas? Son preguntas muy difíciles de contestar y, en realidad, en estas preguntas se resume el debate sobre la utilidad de la farmacovigilancia. Creemos que hoy es posible encontrar soluciones a estas preguntas. Pero estas soluciones pasan por estudiar los mecanismos que producen las lesiones graves por fármacos, desarrollar modelos experimentales de toxicidad, y sobre todo, buscar marcadores biológicos y clínicos que permitan definir como entidades diferenciadas las enfermedades causadas por fármacos. Es decir, en la medida en que reduzcamos nuestro déficit “diagnóstico” y “de información” seremos capaces de conocer mejor los problemas que causen los fármacos y podremos actuar en consecuencia. Lo que ocurre es que llevar a cabo esto obliga a destinar una gran cantidad de recursos durante el desarrollo preclínico y clínico de un fármaco a los temas de seguridad, algo en principio no muy rentable y que se aparta de la mentalidad, centrada en la eficacia, de la farmacología actual. Mientras esa mentalidad y esos requisitos cambian y se obtienen resultados de la investigación clínica y básica toxicológica, lo que llevará años, debemos trabajar para mejorar los sistemas de alerta actuales basados en la notificación espontánea. En estos momentos, cuando empiezan a plantearse en España diversos proyectos de informatización de historias clínicas, prescripciones, y otros, cabe la posibilidad, en un corto plazo de tiempo, de desarrollar sistemas que permitan hacer un seguimiento de lo que acontece a todos los pacientes que toman un determinado fármaco en una zona geográfica. Si además se realiza una estimación apropiada en esa zona geográfica, del riesgo de aparición de un problema clínico, que puede ser una RAM severa (se precisa estimar no sólo el riesgo general sino el grado en el que cambia dicho riesgo dependiendo de las características de los pacientes, patologías y tratamientos), estaremos en condiciones, usando un sistema parecido al modelo aquí presentado, de mantener un seguimiento constante de los problemas de los pacientes que toman un fármaco, conocida o no la causalidad. Así podríamos detectar automáticamente el momento en el que el número de pacientes que presenta el problema excede el número que podría explicarse en función del riesgo basal. En esos momentos habremos identificado con una razonable seguridad el inicio de un problema.

Bibliografía

1. Lazarov J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA 1998; 279: 1200-5.
2. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. Arch Intern Med 1986; 146: 1931-4.
3. Dukes MNG. The importance of adverse reactions in drug regulation. Drug Saf 1999; 5: 3-6.
4. Bottiger LE, Furhoff AK, Holberg L. Fatal reactions due to drugs. A study of 10 years material from the Swedish Adverse Drug Reaction Committee. Acta Med Scand 1979; 205: 457-61.
5. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. JAMA 1986; 256: 1749-57.

6. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study. *Br Med J* 1988; 297: 262-5.
7. Kulesa W, Becker EW, Berg PA. Recurrent agranulocytosis after taking calcium dobesilate. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 372-4.
8. Cladera Serra A, Blasco Mascaro I, Oliva Berini E, Ramos Diaz F. Agranulocytosis induced by calcium dobesilate. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 558-9.
9. Azaceta G, Sáenz-Cusi A, Olave T, Palomera L. Agranulocytosis inducida por dobesilato cálcico: a propósito de un nuevo caso. *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17: 337-8.
10. Garcia Benayas E, Garcia Diaz B, Perez G. Calcium dobesilate-induced agranulocytosis. *Pharm World Sci* 1997; 19: 251-2.
11. Begaud B, Moride Y, Turbert-Bitter P, Chaslerie A, Haramburu F. False-positives in spontaneous reporting: should we worry about them?. *Brit J Clin Pharmacol* 1994; 38: 401-4.
12. Patton WN, Duffull SB. Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities. *Drug Saf* 1994; 11: 445-62.
13. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 105-15.