

Uso y seguridad de los medicamentos antroposóficos:

Una evaluación de 44.462 pacientes mediante la red de farmacovigilancia EvaMed

Use and Safety of Anthroposophic Medicinal Products: An Analysis of 44,662 Patients from the EvaMed Pharmacovigilance Network.

Abstract

Background

There is a need for data on the clinical safety of anthroposophic medicinal products (AMPs).

Objectives

The main objective of this analysis was to determine the frequency of adverse drug reactions (ADRs) to AMPs, relative to the number of AMP prescriptions.

Methods

EvaMed (Evaluation of Anthroposophic Medicine) was a prospective pharmacovigilance study with the patients of 38 physicians in outpatient care in Germany. Diagnoses and prescriptions were extracted from the electronic

medical records. All physicians documented ADRs of Grades III–IV and serious ADRs, seven ‘prescriber physicians’ also documented non-serious ADRs of any intensity. Patients were eligible for this analysis if they had one or more AMP prescription in the years 2001–2010, followed by one or more physician visit.

Results

A total of 44,662 patients with 311,731 AMP prescriptions, comprising 1722 different AMPs, were included. One hundred ADRs to AMPs occurred, caused by 83 different AMPs. ADR intensity was mild, moderate, and severe in 50% ($n = 50/100$), 43%, and 7% of cases, respectively; one ADR was serious. Among patients of prescriber physicians, ADRs of any intensity occurred in 0.071% ($n = 67/94,734$) of AMP prescriptions and in 0.502% ($n = 65/12,956$) of patients prescribed AMPs. In subgroup analyses according to age, specific AMPs or AMP groups, dosage forms, and concentrations (altogether 11 groups), the highest ADR frequency was 0.290% of prescriptions (for one specific AMP). Among all patients, serious ADRs occurred in 0.0003% ($n = 1/311,731$) of prescriptions and 0.0022% ($n = 1/44,662$) of patients.

Conclusion

In this analysis from a large sample, ADRs to AMP therapy in outpatient care were rare; ADRs of high intensity as well as serious ADRs were very rare.

Resumen

Antecedentes

Existe la necesidad de obtener datos acerca de la seguridad clínica de los medicamentos antroposóficos.

Objetivos

El objetivo principal de este análisis fue determinar la frecuencia de

reacciones adversas a medicamentos antroposóficos, en relación con el número de prescripciones de estos medicamentos antroposóficos.

Métodos

EvaMed (Evaluación de la Medicina Antroposófica) fue un estudio prospectivo de farmacovigilancia con pacientes procedentes de 38 médicos ambulatorios de Alemania. Los diagnósticos y las prescripciones se obtuvieron de los registros médicos electrónicos. Todos los médicos documentaron las reacciones adversas de grados III-IV y las reacciones adversas graves. Siete "médicos prescriptores" también recogieron documentalmente reacciones adversas no graves de cualquier grado de intensidad. A los pacientes que se eligieron para este análisis se les había prescrito al menos en una ocasión un medicamento antroposófico entre los años 2001-2010, y tras esa prescripción habían acudido una o más veces a ese mismo médico.

Resultados

Se incluyeron un total de 44.662 pacientes con una suma de 311.731 prescripciones de medicamentos antroposóficos, que incluyeron 1.722 tipos de medicamentos antroposóficos diferentes. Se produjeron cien reacciones adversas a medicamentos causados por 83 medicamentos antroposóficos diferentes cuya intensidad fue leve o moderada y grave en 50% (n = 50/100), 43% y 7% de los casos, respectivamente; y solo una de las reacciones fue considerada grave.

Entre los pacientes a los que los médicos les habían prescrito medicamentos antroposóficos, las reacciones adversas de cualquier

intensidad ocurrieron en un 0,071% (n = 67 / 94.734) de las prescripciones medicamentos antroposóficos, siendo esto un 0,502% (n = 65 / 12.956) de los pacientes que recibieron medicamentos antroposóficos. En los análisis de subgrupos según la edad, los grupos de medicamentos antroposóficos o medicamentos antroposóficos específicos, las formas de dosificación y las concentraciones (en total 11 grupos), la frecuencia más alta de reacciones adversas a medicamentos fue del 0,290% de las prescripciones (para un medicamento antroposófico específico). Entre todos los pacientes, se produjeron reacciones adversas a medicamentos graves en el 0,0003% (n = 1 / 311,731) de las prescripciones, esto es el 0,0022% (n = 1 / 44,662) de los pacientes.

Conclusión

En este análisis, que cuenta con un muestreo grande, las reacciones adversas al tratamiento con medicamentos antroposóficos en atención ambulatoria fueron poco frecuentes. Las reacciones adversas graves de alta intensidad y las reacciones adversas graves resultaron muy infrecuentes.

Claves

- Este análisis para evaluar la seguridad se llevó a cabo con 44.662 pacientes ambulatorios y un total de 311.731 de prescripciones de medicamentos antroposóficos.
- Las reacciones adversas a estos medicamentos fueron raras (0,071% de las prescripciones) y las reacciones adversas graves fueron muy raras (0,0003%).

- Por tanto, se puede concluir que la terapia con medicación antroposófica resulta un tratamiento seguro.

1. Antecedentes

1.1 Farmacovigilancia de medicamentos utilizados en el sistema médico generalista

La seguridad clínica de los medicamentos que se hallan en el mercado es un problema actual de salud pública y resulta de primordial importancia de cara a su regulación.

La ciencia relacionada con la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos se conoce como farmacovigilancia. Los métodos utilizados en esta farmacovigilancia incluyen pruebas preclínicas, notificación espontánea de sospecha de reacciones adversas a medicamentos, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, análisis de bases de datos y ensayos clínicos [9]. Los centros nacionales e internacionales de farmacovigilancia (por ejemplo, el Centro de Monitoreo de Uppsala de la OMS [8], la Agencia Europea de Medicamentos [3]) son actores principales para iniciar y coordinar actividades de farmacovigilancia, aunque las iniciativas también pueden provenir de otros interesados.

Actualmente la farmacovigilancia se ha diversificado para dar cabida a diferentes grupos de productos terapéuticos, como pueden ser los procedentes de plantas [11] y otros medicamentos utilizados en sistemas médicos integrales [7, 13, 43]. De estos medicamentos de uso general, algunos, por ejemplo, los utilizados tradicionalmente en China [43] y los de medicina tradicional india [13]) se produjeron históricamente únicamente para su uso local. Actualmente, la

producción a escala industrial se ha desarrollado sin el riguroso control de calidad de la fabricación moderna de medicamentos, y en muchos países, estos medicamentos, de uso general, se encuentran regulados como alimentos o complementos alimenticios o son importados para su uso sin ninguna regulación. Algunos de estos medicamentos de uso general se han llegado a asociar con reacciones adversas frecuentes y graves, incluyendo toxicidad. Las actuales iniciativas de farmacovigilancia hacia estos medicamentos de uso general han de enfrentar desafíos específicos, como son, por ejemplo, problemas de clasificación, falta de estandarización, contaminación por metales pesados o pesticidas [12]).

Para los medicamentos de uso general empleados en homeopatía y medicina antroposófica, la situación histórica y normativa es diferente, ya que desde el último cuarto del siglo XX, estos se han comercializado en países europeos como Austria, Francia, Alemania y Suiza como fármacos y han sido fabricado según los estándares de *Buenas Prácticas de Fabricación* sujetas a la moderna regulación de medicamentos. Las tinturas madre que pudieran poseer una toxicidad relevante, como, por ejemplo el Acónito o el Cinabrio han de hallarse en diluciones elevadas de acuerdo con los requisitos de seguridad de las reglamentaciones europeas [7, 15, 32]. Las reacciones adversas a estos medicamentos son infrecuentes y generalmente de una gravedad que va de leve a moderada; siendo las reacciones anafilácticas posibles, pero muy infrecuentes [14, 27, 30]. Sin embargo, la gran mayoría de estos medicamentos de uso general se introdujeron en el mercado europeo antes de la universalización de los ensayos clínicos, por tanto, para muchos de ellos, los datos de seguridad de los estudios clínicos aún resultan escasos. Además, existe una necesidad de recabar estos mencionados datos clínicos de seguridad para ser empleados en niños.

Una característica de todos los medicamentos que se emplean a nivel global es la gran cantidad de productos médicos diferentes que se emplean dentro de cada sistema médico y, a menudo, unidos a terapias sin medicamentos.

Para acomodarse a esta y otras características descritas anteriormente, se ha propuesto una estrategia de investigación de cinco pasos para sistemas médicos generalistas y sus correspondientes medicamentos de uso general:

1. Contexto, paradigmas, comprensión filosófica y utilización
2. Estado de seguridad;
3. Efectividad comparativa;
4. Eficacia de los componentes;
5. Mecanismos de acción biológicos [20].

En este modelo, la evaluación del efecto del medicamento tiene lugar primero a nivel de todo el sistema (Paso 3: eficacia comparativa) y, posteriormente, a nivel de los componentes del sistema (por ejemplo, del sistema sanitario medido individualmente). Del mismo modo, la evaluación de seguridad (Paso 2) incluye análisis a nivel de todo el sistema médico, así como para todos los individuos que componen el mencionado sistema [29]. El presente análisis se refiere, en este contexto, a los medicamentos utilizados en el sistema médico general y su alcance principal es el uso (Paso 1) y en la seguridad (Paso 2) a nivel de todo el sistema.

1.2 Medicamentos antroposóficos y estudio Eva Med

La Medicina antroposófica fue desarrollada en torno al año 1920 en Alemania y Suiza siendo actualmente practicada por, aproximadamente unos 19.000 médicos de todo el mundo [4]. La terapia antroposófica se emplea en hospitales y en centros ambulatorios cubriendo la mayoría de los medicamentos antroposóficos médicos, empleando una gran cantidad de diferentes medicamentos que superan las 1300 referencias comercializadas. Datos obtenidos en Alemania entre los años 2012-2014.

Los medicamentos antroposóficos tienen su origen en el mundo vegetal, animal o mineral, siendo siempre sustancias químicamente definibles [26]; los estándares de calidad para los materiales de partida y los procedimientos de fabricación están descritos en la Farmacopea

Europea (Ph.Eur.), en la alemana [Deutsches Arzneibuch (DAB), Deutsches Homöopathisches Arzneibuch (HAB)], en la francesa (Ph.fr.) y en la suiza (Ph. Helv.), así como en las Farmacopeas antroposóficas denominadas Anthroposophic Pharmaceutical Codex (APC) [26]. Los procedimientos de fabricación para medicamentos antroposóficos incluyen procedimientos estándar utilizados para la fabricación de medicamentos homeopáticos o de fitoterapia

La farmacología antroposófica también cuenta con procedimientos específicos, como son:

- La producción de espejos metálicos (que consiste en la condensación de vapores metálicos sobre una superficie para formar un espejo [26])

- El procesamiento de plantas medicinales mediante
 - fermentación,
 - tostado
 - carbonización
 - incineración
 - digestión (tratamiento térmico a 37 ° C)

- El cultivo de plantas en suelos que se han tratado previamente con sales metálicas diluidas , en lo que se ha denominado específicamente vegetabilización de metales).

Los medicamentos antroposóficos se fabrican en forma de tinturas madre y en potencias decimales homeopáticas (que implican diluciones sucesivas de 1:10). Se administran por vía oral, rectal, vaginal, por vía ocular en forma de colirios, nasal o mediante inyecciones subcutáneas, intramusculares o intravenosas [26]. En resumen, a pesar de cierta similitud con los medicamentos homeopáticos y de origen vegetal, los medicamentos antroposóficos como grupo tienen propiedades propias e inherentes que pueden influir en su seguridad clínica.

Tanto la seguridad como los efectos del tratamiento con medicamentos antroposóficos se han evaluado a nivel de todo el sistema sanitario como a nivel individual de cada medicamento.

Una revisión sistemática de los estudios clínicos de la medicina antroposófica desde 2011 comprende 255 estudios que incluyeron el tratamiento con medicamentos de origen antroposófico, con 38 estudios que evalúan todo el sistema y 217 estudios referidos a medicamentos individuales o a pequeños grupos de fármacos. Estos estudios fueron validados por revisiones externas alcanzando una alta evaluación, aunque muchos de ellos contaron con deficiencias metodológicas. Las conclusiones de las revisiones de los diferentes ensayos con diseño y calidad dispar estudiando una variedad de enfermedades mostraron, en su mayoría, resultados clínicos satisfactorios y efectos secundarios marginales, con una alta satisfacción del paciente y unos costes presumiblemente menores a los de otras terapias [30].

Una oportunidad para evaluar la seguridad clínica de los medicamentos antroposóficos fue la llamada Evaluación de la Farmacovigilancia de la Medicina Antroposófica (**EvaMed**), un estudio prospectivo alemán, multicéntrico que observó y analizó la prescripción y la seguridad de los medicamentos que se emplean en la Medicina antroposófica. El estudio EvaMed empleó un nuevo método para la extracción automática de datos básicos anónimos de los registros médicos electrónicos de los médicos, combinado con un enfoque estructurado para la detección y el informe de sospechas de Reacciones adversas a medicamentos durante la atención ambulatoria de rutina. Los análisis previos de EvaMed incluyeron las prescripciones con medicamentos antroposóficos a niños durante un año (2005 [25]), las reacciones adversas a medicamentos de un pequeño subgrupo medicamentos (extractos de origen vegetal de plantas de la familia de las compuestas, Asteraceae [23]) y la seguridad de todos los medicamentos durante un período de cinco años y medio, comprendido entre enero de 2004 a Junio del 2009 aunque carece de datos sobre el subgrupo de medicamentos antroposóficos [40]. En el presente

documentos se presenta un análisis de prescripción y seguridad de todos los los medicamentos antroposóficos en EvaMed. En comparación con los análisis previos, este informe cubre un período de documentación más extenso (10 años, 2001-2010) y proporciona datos específicos sobre Reacciones adversas a medicamentos antroposóficos, testando también indicados los diferentes subgrupos a los que pertenecen.

2. Métodos

2.1 Objetivos

El objetivo principal de este análisis EvaMed fue **determinar la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos antroposóficos**, en relación con la cantidad de prescripciones, para todos los medicamentos antroposóficos y para cada uno de ellos, específicamente, en subgrupos según la edad, los grupos terapéuticos o las formas de dosificación y las concentraciones.

Otros objetivos fueron

- describir las características de la prescripción de medicamentos antroposóficos y otros medicamentos
- para comparar la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos antroposóficos en relación a otros medicamentos que no tienen ese origen.

2.2 La red de farmacovigilancia EvaMed

EvaMed se realizó como un estudio prospectivo, multicéntrico y empírico llevándose a cabo en consultas médicas ambulatorias a lo largo de toda Alemania. Las descripciones detalladas tanto de la configuración, como de los participantes y la recopilación de datos se han publicado en otra parte [24, 40].

En resumen, participaron 38 médicos (21 médicos de familia, 9 pediatras, 4 internistas y 4 de otras especialidades). Procedían de

de 12 de los 16 estados federales alemanes; contaban con al menos 5 años de experiencia práctica en la medicina antroposófica, y utilizaron un sistema de registro médico electrónico que cumplía con los requisitos técnicos para la recopilación práctica de datos.

Para cada consulta con el paciente, los datos básicos anónimos se extrajeron automáticamente de los registros médicos electrónicos: fecha de consulta; edad del paciente, sexo, diagnóstico o diagnósticos; prescripciones farmacológicas completas y tratamiento no farmacológico. Todos los médicos se vieron obligados a vincular todas las prescripciones medicamentos a las respectivas indicaciones (con los respectivos diagnósticos) y documentar todas las reacciones adversas graves, así como todas las reacciones adversas de intensidad III-IV a cualquier medicamento. Además, un subgrupo de siete "médicos prescriptores" acordó también documentar todas las reacciones adversas no graves de cualquier intensidad. Por lo demás, el estudio se realizó en condiciones habituales en una consulta con reacciones adversas a medicamentos identificadas en las consultas de seguimiento ordinarias, sin ninguna visita de seguimiento programada adicional. Los médicos fueron remunerados con 15 euros por cada informe de reacciones adversa documentada pero no por su participación; los pacientes no recibieron ningún tipo de remuneración.

2.3 Criterios para ser elegidos en este análisis

Eva Med eligió para este análisis a médicos o pacientes con los siguientes criterios:

- Al menos deberían tener una prescripción documentada con un medicamento antroposófico entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2010
- Posteriormente a esta prescripción debía existir, al menos una visita a un médico que se encontrase dentro del programa Eva Med en el periodo entre el 2 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2011

Estos criterios se seleccionaron para identificar a los pacientes a los que se podían detectar una reacción adversa a algún tipo de medicamento antroposófico (la documentación EvaMed comenzó en 1997, pero durante los años 1997-2000 solo se documentaron 70 medicamentos y no se presentaron reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos; por lo que estos años quedaron excluidos del análisis).

2.4 Obtención de los resultados

El primer dato a tener en cuenta en este análisis fue la frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos [fuese de la intensidad que fuese, desde el grado III-IV hasta las graves (SADR)], relacionándolas con el número de prescripciones medicamentos antroposóficos.

Los siguientes datos que se tuvieron en cuenta fueron:

- Propiedades de los medicamentos antroposóficos prescritos: ingredientes, procedimientos de fabricación, concentración de principios activos, formas de administración.
- Indicaciones para la prescripción de medicamentos antroposóficos y de medicamentos no antroposóficos;
- Frecuencia de reacciones adversas de los medicamentos antroposóficos y de los no antroposóficos, en relación con la cantidad de prescripciones
- Características propias de las reacciones adversas a medicamentos antroposóficos y a los que no son medicamentos antroposóficos, cuantificando en cada uno de los grupos la intensidad y tipo de síntomas; la frecuencia, prevalencia, duración, manejo, resultado y gravedad de dichas reacciones adversas.

2.5 Documentación, preparación y clasificación de los datos obtenidos

El término "prescripción" se refiere a cada una de las prescripciones de un médico de familia de un medicamento contándose por separado cada una de estas prescripciones

El conjunto de datos para el presente análisis fue recopilado por el autor Kirsten Heckenbach verificando los datos de prescripción del conjunto de datos sin procesar, excluyendo prescripciones que no hacen referencia a medicamentos, como, por ejemplo, suplementos alimenticios, productos de cuidado corporal; prescripciones de medicamentos inclasificables y consultas sin prescripción. Posteriormente la autora Anja Glockman, verificó y clasificó todas las prescripciones de medicamentos antroposóficos.

2.5.1 Medicamentos antroposóficos

Los medicamentos antroposóficos se definieron de acuerdo con la Ley alemana de medicamentos [2]. A efectos prácticos, todos los medicamentos comercializados en Alemania por los fabricantes Abnoba (Pforzheim, Alemania), Birken (Niefern-Öschelbronn, Alemania), Helixor (Rosenfeld, Alemania), Wala (Bad Boll, Alemania) y Weleda (Arlesheim, Suiza) fueron clasificados como medicamentos antroposóficos. Para los medicamentos antroposóficos se estableció como unidad de análisis cada producto que contase con un registro separado o autorización de comercialización y con una inscripción por separado en el listado de uno de sus respectivos fabricantes

Por consiguiente, los medicamentos antroposóficos inscritos con el mismo registro, aunque tuviesen un tamaño o concentración diferente se agruparon juntos.

En EvaMed, los medicamentos prescritos se identificaron de acuerdo con el Código Nacional Alemán de Medicamento (Pharmazentralnummer, PZN). Sin embargo, los códigos PZN no se hallan en todos los medicamentos antroposóficos, y algunos de estos se tuvieron que documentar mediante texto libre o nombres propios suyos o abreviaturas. Además, algunos códigos PZN relacionados con

medicamentos antroposóficos fueron modificados durante el período de estudio.

Estos factores supusieron un riesgo de clasificaciones erróneas, en particular entre medicamentos antroposóficos, homeopáticos o fitoterapéuticos. Para minimizar estos posibles errores de clasificación, todas las prescripciones medicamentos antroposóficos (> 300,000) se volvieron a evaluar mediante inspección visual de cada registro en el conjunto de datos, y la clasificación como medicamentos antroposóficos se cotejó mediante una verificación cruzada con la base de datos de todos los medicamentos antroposóficos disponibles en el mercado alemán durante el período de documentación . La base de datos de medicamentos antroposóficos que se empleó fue la de la ESCAMP (European Scientific Cooperative on Anthroposophic Medicinal Products) y se clasificaron con respecto a las materias primas, procesos de fabricación, y formas de dosificación, de acuerdo con APC (Anthroposophical pharmaceutical codex, en su cuarta edición [26]).

Para los medicamentos antroposóficos unicistas mencionados en este documento, los nombres registrados se recodificaron como nombres genéricos: para los medicamentos antroposóficos fabricados de entre uno y tres materiales de partida, los materiales de partida se enumeraron en el orden utilizado en las listas de medicamentos; para los medicamentos antroposóficos fabricados a partir de cuatro o más materiales de partida, se enumeraron los dos primeros materiales de partida, seguidos de la palabra 'comp.'.

2.5.2 Otros Medicamentos

Medicamentos no antroposóficos fueron clasificados en el Instituto de Investigación Havelhöhe (en alemán: Forschungsinstitut Havelhöhe, FIH) de acuerdo con el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica Química (ATC).

2.5.3 Indicaciones

Las indicaciones para las prescripciones fueron clasificadas por los médicos participantes de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión (CIE-10); esto resultó parte rutinaria en el trabajo de los médicos, ya que ya que en el Sistema público de Salud de Alemania, la remuneración de los médicos para consultas de pacientes requiere al menos un diagnóstico de CIE-10 por consulta. Para este análisis, los diagnósticos se agruparon según los capítulos de diagnóstico ICD-10 y los bloques de diagnóstico ICD-10.

2.5.4 Reacciones adversas

Por cada reacción adversa los médicos documentaron:

- Fecha de inicio y fecha de curación y remisión completa.
- Frecuencia de la reacción (una vez, varias veces, continua).
- Gravedad de la reacción (clasificada de acuerdo con las recomendaciones del Centro de Monitoreo Uppsala de la OMS [8]: Grados I = leve, II = moderado, III = severo, IV = con riesgo para la vida).
- Síntomas.
- Gravedad de cada uno de estos síntomas (leve, moderado, severo).
- Tratamiento de la reacción adversa (retirada de los medicamentos, reducción de la dosis, cambio de terapia, ningún cambio en el medicamento y ningún tratamiento adicional, etc).
- Resultado tras la retirada del fármaco.
- Reevaluación.
- Resultado (recuperado, aún no recuperado, daño permanente, desconocido, muerte).
- Diagnósticos al inicio de la reacción adversa al medicamento.
- Todos los medicamentos utilizados al inicio de la reacción adversa al medicamento.
- Fecha de inicio de la toma del medicamento.

Para cada medicamento empleado: evaluación de los médicos de la relación causal con la reacción adversa a ese medicamento en

cuestión.

Los informes de reacción adversa al medicamento de los médicos se evaluaron en FIH (Instituto de investigación de Havelhöhe) con la clasificación de

- Gravedad de la reacción adversa al medicamento. Una reacción adversa grave al medicamento definida según la Conferencia Internacional sobre Armonización [6] como una reacción adversa al medicamento que curse con la muerte, que requiera hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, que genere una discapacidad persistente o significativa, o que pueda resultar potencialmente mortal
- Se estableció la relación causal entre la reacción adversa al medicamento documentada y los medicamentos utilizados (clasificados según el Centro de Monitoreo de Uppsala de la OMS [8] clasificándolas como cierto, probable, posible, improbable, condicional, no clasificado, no evaluable

La evaluación de causalidad fue realizada en el FIH (Instituto de investigación de Havelhöhe) de forma independiente por dos médicos de investigación capacitados para poder valorar si la reacción adversa es imputable al medicamento, utilizando un formulario de verificación de informe de caso predefinido. En los casos de desacuerdo entre los dos médicos investigadores, se consultó a un equipo de expertos formado por tres médicos y dos farmacéuticos [40].

Los síntomas de las reacciones adversas a medicamentos se clasificaron por Anja Glockmann, de acuerdo con el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, Versión 19.0, MedDRA MSSO, McLean, VA, EE. UU.). Con fines descriptivos, la frecuencia de reacciones adversas se clasificó de acuerdo con las recomendaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas

(CIOMS) [5] como 'muy común' ($\geq 10\%$), 'común' ($1 < x < 10\%$), "poco común" ($0.1 < x < 1\%$), "raro" ($0.01 < x < 0.1\%$) y "muy raro" ($< 0.01\%$).

Cada médico participante recibió fue formado de manera presencial para ayudar a la detección, clasificación e informe de reacciones adversas [39].

2.6 Análisis de los datos

Todos los pacientes que cumplían todos los requisitos y criterios para poder ser elegidos se incluyeron en el análisis. El análisis de los datos se realizó empleando los programas IBM SPSS Statistics 19® (International Business Machines Corp., Armonk, NY, EE. UU.) Y StatXact® 9.0.0 (Cytel Software Corporation, Cambridge, MA, EE. UU.).

Los datos que faltaron en las variables individuales no fueron reemplazados.

El análisis fue descriptivo. Además, se realizaron análisis de dos variables de muestras independientes utilizando métodos no paramétricos: para los datos dicotómicos, se utilizó la prueba exacta de Fisher; para datos multinomiales, la prueba de Fisher-Freeman-Halton; para datos ordenados por rango o continuos se empleó la prueba U de Mann-Whitney con estimación del cambio mediano e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) según Hodges-Lehmann. Todos los análisis fueron bilaterales. Los criterios de significación fueron $p < 0,05$ y un intervalo de confianza IC del 95%, sin incluir al 0. Dado que este fue un estudio descriptivo, no se requirió ningún ajuste para comparaciones múltiples [19].

3. Resultados

3.1 Pacientes, médicos y medicaciones incluidas en el análisis

El conjunto de datos obtenidos en el análisis contenía 88.682 pacientes con un total de 863.340 prescripciones medicamentosas. De estos, 44.662 pacientes con un total de 717.545 prescripciones

cumplieron todos los criterios de elegibilidad y se incluyeron en el análisis (Tabla 1).

Tabla 1 Inclusión de los pacientes en el análisis

Num	Criterio de inclusión	Pacientes	Medicamentos totales	Medicamentos Antropos	Medicamentos No antropos	Inclusión en el análisis por
1	Al menos una prescripción de 1997-2010	88.682	863.340	336.365	527.075	
2	Al menos una prescripción de 2001-2010	88.672	863.270	336.238	527.032	
3	Num 2 al menos una prescripción de un medicamento antroposófico	62.956	756.757	336.238	420.519	
4	Num 3 al menos una visita al médico tras prescripción de un medicamento antroposófico	44.462	715.545	311.731	405.814	Prescripciones de medicamentos con reacciones grados III-IV
5	Num 4 Pacientes de un médico prescriptor	12.956	243.147	94.734	148.413	Prescripciones de medicamentos con reacciones grados I-IV

Los grupos de edad fueron 0-2 años (27,1% de los pacientes evaluables, n = 12.065 / 44.573), 3-6 años (17,9%), 7-10 años (11,1%), 11-17 años (7,5%), 18- 44 años (17,7%), 45-64 años (12,6%) y \geq 65 años (6,2%) con una edad promedio de 8,0 años [rango 0-101 años, rango intercuartílico (IQR) 2,0-38,0 años, media 20,1 años, desviación estándar (DE) 22.9]. Un total de 57,2% (n = 25.533 / 44.658) de todos los pacientes y 70,8% (n = 11.490 / 16.230) de adultos (\geq 18 años) fueron mujeres. Un total de 54,6% (n = 24.392 / 44.662) de pacientes fueron tratados por médicos de familia, un 35,4% por pediatras, un

5,6% por médicos internistas, un 2,6% por dermatólogos y un 1,8% por ginecólogos.

Comparando los pacientes de los médicos prescriptores (n = 12.956 pacientes) a los de otros médicos (n = 31.617), los pacientes de los médicos prescriptores fueron de media 2.0 años más jóvenes (IC 95% 2.0-2.0 años, $p < 0.001$), con un leve menor proporción de mujeres entre todos los pacientes (55,9 vs 57,7%, $p = 0,0003$), mientras que la distribución por sexo en adultos no difirió significativamente (72,0 vs 70,4%, $p = 0.0691$).

3.2 Documentación, periodo, visitas al médico y prescripciones

El período de documentación desde la primera hasta la última visita al médico durante el período de estudio de cada paciente fue de 0-11 meses en el 34,9% (n = 15.598 / 44.662) de los pacientes, 12-23 meses en el 18,8% de los pacientes, 24-35 meses en 14,7%, de los pacientes 36-47 meses en 12,0%, y ≥ 48 meses en 19,5%, de los pacientes con un período medio de documentación de 21,7 meses (RIQ 7.7-42.9 meses, promedio 27,1 meses, SD, desviación estándar del 22,4). El número de visitas al médico por paciente durante todo el período de documentación fue de 1 hasta 9 visitas en el 67,2% (n = 30.032 / 44.662) de los pacientes, 10-19 visitas en 20,6% de los casos, 20-29 visitas en 6,9% de los pacientes y entre 30-192 visitas en 5,3%, con una media de 6,0 visitas (IQR 3.0-12.0 visitas, promedio de 9,8 visitas, SD, desviación estándar 11,1) por paciente.

En comparación con los otros pacientes, los pacientes de los médicos prescriptores tuvieron un período de documentación más largo (media de diferencia 50,0 días, IC 95% 39,0-62,0 días, $p < 0.001$) y más consultas médicas (diferencia media de 1,0 visita, IC 95% 1,0-1,0 , $p < 0,001$).

Durante el período de documentación, los 44.662 pacientes recibieron un total de 717.545 MP prescripciones, de los cuales 43.4%

(n = 311,731) fueron prescripciones de medicamentos antroposóficos (Tabla 1); las prescripciones restantes fueron de medicamentos químicos convencionales (41,2%), homeopáticos (10,0%) o de fitoterapia (5,4%) (de ahora en adelante resumidos como "medicamentos no antroposóficos").

3.3 Medicamentos antroposóficos

3.3.1 Indicaciones

De las 311.731 prescripciones de medicamentos antroposóficos, se pudieron codificar con un diagnóstico de CIE-10 n = 303.725 (97,4%) prescripciones.

Entre los adultos de edad superior o igual a 18 años, los grupos de patologías que entraban con un criterio diagnóstico ICD-10 más frecuentes fueron M00-M99 Enfermedades musculoesqueléticas (11,6%, n = 13.404 / 115.057 de prescripciones), J00-J99 Enfermedades respiratorias (11,6%), C00-D48 Neoplasias (11,0 %) e I00-I99 Enfermedades cardiovasculares (10,3%) (Tabla 2). Los bloques de diagnóstico ICD-10 más frecuentes fueron C00-C75 Neoplasias malignas, primarias, específicas (7,1% n = 8143 / 115.046 de las prescripciones evaluables), J00-J06 Infecciones respiratorias superiores agudas (4,9%), M40-M54 Dorsopatías (4,6 %) e I10-I15 Enfermedades hipertensivas (4,0%).

Entre los niños de 0-17 años, los capítulos de diagnóstico más frecuentes de la CIE-10 fueron las enfermedades respiratorias J00-J99 (32,4% de las prescripciones evaluables, n = 61.127 / 188.668), A00-B99 ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (9,9%) y R00-R99 Síntomas, signos y hallazgos clínicos y de laboratorio anormales, no clasificados en otra parte (9,8%) (Tabla 2). Los bloqueos diagnósticos ICD-10 más frecuentes fueron J00-J06 Infecciones respiratorias agudas superiores (16,5%, n = 31.080 / 188.598

prescripciones evaluables), L20-L30 Dermatitis y eczema (5.8%), H65-H75 Enfermedades del oído medio y otros procesos mastoideos (5,3%), J30-J39 Otras enfermedades del tracto respiratorio superior (4,3%) y J40-J47 Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores (4,1%).

Tabla 2

Indicaciones para prescripciones de medicamentos antroposóficos, capítulos de diagnóstico más frecuentes de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión

Capítulo	Código	Descripción	Pacientes Num (%)	Adultos 18-101 años Num (%)	Niños 0-17 años Num (%)
X	J00- J99	Enfermedades del sistema respiratorio	74.441 24,5	13.314 11,5	51.127 32,4
XVIII	R00- R99	Síntomas, signos y hallazgos clínicos y de laboratorio anormales, no clasificados en otra parte	24.899 8,2	6414 5,6	8485 9,8
I		Enfermedades infecciosas y parasitarias	22.529 7,4	3840 3,3	8689 9,9
XII		Enfermedades dermatológicas y subcutáneas	19.642 6,5	6021 5,2	13.622 7,2
V		Trastornos mentales y de comportamiento	18.321 6,0	9749 8,5	8572 4,5
XI		Enfermedades del sistema digestivo	17.497 5,9	7867 6,8	10.080 5,3
XX		Causas externas de mortalidad y morbilidad	17.405 5,7	2610 2,3	14.795 7,8
XIII		Enfermedades musculoesqueléticas y del sistema conectivo	15.569 5,1	13.404 11,6	2165 1,1
IV		Enfermedades metabólicas, del sistema endocrino y trastornos alimentarios	13.718 4,5	8943 7,8	4775 2,5
II		Neoplasias	13.393	12.703	690

			4,4	11,0	0,4
IX		Enfermedades cardiovasculares	13.006 4,3	11.904 10,3	1102 0,6
VIII		Enfermedades del oído y mastoides	12.864 4,2	1263 1,1	11.601 6,1
XIV		Enfermedades del sistema genitourinario	8687 2,9	5077 4,4	3610 1,9
XIX		lesiones, intoxicaciones y otras enfermedades atribuibles a causas externas	8582 2,8	3.396 3,0	5186 2,7
VII		Enfermedades oculares y anexas	7780 2,6	1735 1,5	6045 3,2
VI		Enfermedades del sistema nervioso	6236 2,1	4.167 3,6	2069 1,1
		Otras enfermedades con un porcentaje menor al 2%	8708 2,9	2.650 2,3	6055 3,2
		Total de diagnósticos evaluados	303.725 100,0	115.057 100,0	188.668 100,0

3.3.2 Prescripciones y productos

De las 311.731 prescripciones de medicamentos antroposóficos recetadas en el período 2001-2010, un total de 311.381 prescripciones (99,89%) se encontraban registradas en la Base de Datos de la ESCHAMP, que corresponde a 1.722 medicamentos antroposóficos diferentes, lo que representa el 74.2% de un total de 2.321 medicamentos antroposóficos diferentes comercializados en Alemania en este período.

De los medicamentos antroposóficos prescritos, el 8,8% (n = 152/1722) se prescribieron solamente en una ocasión durante el período de documentación, el 22,9% de los medicamentos antroposóficos se habían prescrito entre 2 y 9 ocasiones cada uno, el 32,2% contaban con entre 10 y 29 prescripciones, el 27,9% tenían de 50 a 499 recetas, y el 8,2% tenía, al menos, 500 prescripciones, con una media de 25, 0

prescripciones por medicamento antroposófico (IQR 6.0-99.3 prescripciones, media 180,8, SD 620.0).

El número de prescripciones de medicamentos antroposóficos por paciente (las prescripciones repetidas del mismo medicamento antroposófico se cuentan por separado) fueron 1-4 prescripciones de medicamentos antroposóficos en 54,2% (n = 24.211 / 44.662) de pacientes, 5-9 prescripciones en 25,3%, 10-19 prescripciones en 14,1%, y al menos 20 prescripciones en 6,4%, con una media de 4.0 medicamentos antroposóficos por paciente (IQR 2.0-8.0 prescripciones, media 7.0, SD 9.7).

Tabla 3 Medicamentos antroposóficos prescritos con mayor frecuencia:

Orden	Nombre del medicamento antroposófico	Forma farmac	Num. de prescr	% de prescr
1	Althaeae/Solanum comp	Jarabe	10.859	3,5
2	Belladonna/Chamomilla comp	Supositorios	9717	3,1
3	Apis/Belladonna/Mercurius	Glóbulos	7917	2,5
4	Caléndula/Eucaliptus	Gotas nasales	6492	2,1
5	Apisinium/Belladonna/Cinnabaris	Trituración	5412	1,7
6	Aconitum/Bryonia	Píldoras	5244	1,7
7	Berberis/Prunus Sílicea	Ungüento nasal	4822	1,5
8	Onopordon/Hyosciamus/	Dilución	4704	1,5

	Prímula			
9	Levisticum	Dilución	4502	1,4
10	Bryonia/Spongia comp	Dilución	3736	1,2
11	Petasites/Picea/Plantago	Jarabe	3685	1,2
12	Pyrites	Trituración	3496	1.1
13	Pyrites/Cinnabaris	Comprimidos	3346	1.1
14	Fragaria/Vitis	Comprimidos	3322	1,1
15-1722	Resto de productos menores al 1%		234.127	75,2
	TOTAL		311.381	100

Con respecto al número de prescripciones de medicamentos antroposóficos por paciente, los pacientes de los médicos que prescriben no difirieron significativamente frente a los médicos convencionales (media de la diferencia de 0,0 prescripciones, IC del 95%: 0,0-0,0). Un total de 57,6% (n = 179.703 / 311731) de las prescripciones de medicamentos antroposóficos fueron emitidas por médicos de familia, 34,4% por pediatras, 5,1% por internistas, 1,8% por dermatólogos y 1,1% por ginecólogos.

Los 14 medicamentos antroposóficos más frecuentemente prescritos se enumeran en la Tabla 3. De estos, once medicamentos antroposóficos (todos excepto los números 2, 8 y 14) generalmente se recetan para tratar enfermedades infecciosas.

Los medicamentos antroposóficos que se fabricaron a partir de un único componente representan el 56,2%, n = 968/1722 , de más de un

principio activo (36,5%) o de una o varias composiciones según el APC (Anthroposophical pharmaceutical codex) [26] (7,2%). Entre los medicamentos antroposóficos fabricados a partir de un único material de partida (n = 968), este procede del reino mineral en un 13,8% (n = 134/968), de origen vegetal en un 46,8%, de origen animal en un 21,7%. Se puede considerar una sustancia químicamente definible en 13,0%, y una sustancia (sal metálica o mineral) que había sido sometida a vegetabilización en un 4,6%.

En cuanto a la concentración de los ingredientes activos, el 22,7% de los medicamentos antroposóficos evaluables (n = 389/1711) se fabricaron en forma ponderal, incluidas las tinturas madres, el 37,2% en potencias decimales de D1a D3, el 29,7% en D4 a D6 y el 10,3% en las potencias \geq D7. Las formas de administración de los medicamentos antroposóficos prescritos se administran por vía oral (44.9%, n = 774 / 1.722 medicamentos antroposóficos), por vía parenteral (38.4%), por vía cutánea (11.7%), por vía oftálmica (2.3%), vía rectal (1.7%) y otras (0.9%) .

3.3.3 Reacciones adversas a medicamentos

En el período de documentación, los médicos de EvaMed documentaron un total de 111 casos de reacciones adversas derivados de los medicamentos antroposóficos. De éstos, la relación causal con los medicamentos antroposóficos en cuestión fue evaluada por los investigadores de FIH (Instituto de investigación de Havelhöhe) como cierta (n = 33), probable (n = 37), posible (n = 30), improbable (n = 9) y no clasificada (n = 2) Los 100 casos con relación causal evaluados como ciertos, probables o posibles se clasificaron como reacciones adversas a medicamentos confirmadas para medicamentos antroposóficos e incluidos en el análisis de reacciones adversas a medicamentos.

Las 100 reacciones adversas a medicamentos confirmadas fueron causadas por un total de 109 medicamentos antroposóficos, siendo 83

medicamentos antroposóficos diferentes. La causa de las reacciones adversas a medicamentos fue un solo medicamento antroposófico en el 92.0% de los casos ($n = 92/100$) e intervinieron dos o más medicamentos antroposóficos en el 8.0% de los casos.

La frecuencia de reacciones adversas atribuibles a un medicamento antroposófico fue de siete reacciones adversas en el caso de un medicamento antroposófico concreto, cinco reacciones adversas en el caso de 3 medicamentos antroposóficos, de dos reacciones adversas a medicamentos en el caso de 5 medicamentos antroposóficos y una única reacción adversa a medicamento atribuibles a 77 medicamentos antroposóficos diferentes. Con el fin de identificar posibles grupos de reacciones adversas a medicamentos antroposóficos se agruparon en función de sus componentes similares formándose así nueve grupos de medicamentos antroposóficos diferentes. De estos, un grupo de medicamentos antroposóficos (productos provenientes del muérdago = medicamentos antroposóficos con el *Viscum album* como ingrediente principal) causó 11 reacciones adversas a medicamentos y los ocho grupos de medicamentos antroposóficos restantes causaron solo dos reacciones adversas cada uno.

Las 100 reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos afectaron a 95 pacientes: 90 con una sola reacción adversa y cinco con dos reacciones adversas a medicamentos. De los 95 pacientes, 54 eran adultos con edad ≥ 18 años y 51 eran niños de 0 a 17 años. el paciente que padeció una reacción adversa contaba con una edad media de 36,0 años (IQR 2.0-51,0 años, media 31,9, SD 27.7). Un total de 85.2% ($n = 46/54$) de las personas adultas y 42,5% ($n = 17/40$) de los niños con reacciones adversas a medicamentos antroposóficos fueron mujeres.

La intensidad de las reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos fue del Grado I (leve) en 50,0% ($n = 50/100$) de los casos, de Grado II (moderado) en 43,0% de los casos, de Grado III (severo) en 7,0% y Grado IV (con amenaza para la vida) en 0%. El número de síntomas documentados para cada reacciones adversas a

medicamentos fue de uno solo en el 74,0% de los casos (n = 74/100) de reacciones adversas. Con dos síntomas en el 18,0%, con tres síntomas en el 4,0%, con cuatro síntomas en el 3,0% y cinco síntomas en el 1,0%, con una media de 1,4 síntomas por reacción adversa a medicamentos (SD 0,79, media 1.0, IQR 1.0-2.0). En total, se documentaron 139 síntomas de reacciones adversas a medicamentos, con intensidad de síntomas clasificada como leve en un 18,7% (n = 25/134) de los síntomas evaluables, moderada en un 59,7% y fuerte (en alemán: "stark") en 21,6%. Los síntomas de reacciones adversas a medicamentos más comunes, de acuerdo con la clasificación MedDRA de System Organ Classes, fueron los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (21,6% de los síntomas, n = 30/139), trastornos psiquiátricos (19.4%), trastornos gastrointestinales (17.3%), trastornos generalizados condicionados al lugar de administración (9,4%) y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (6,5%).

Las reacciones adversas ocurrieron solo una vez en 17,0% (n = 17/100) de reacciones adversas, ocurrieron varias veces en 40,0% y fueron continuas en 43,0%. La duración de la reacciones adversas a medicamentos fue <24 h en 4,3% (n = 4/94) de reacciones adversas a medicamentos evaluables, 1-2 días en 29,8%, 3-6 días en 36,2%, 7-13 días en 10,6%, 14-30 días en 10,6%, y 31-103 días en 8,5%, con una duración media de 4 días (IQR 2,0-7,5 días, promedio de 9,8 días, SD 17,0). El manejo de las reacciones adversas fue la retirada de los medicamentos causantes en un 80,4% (n = 78/97) de las reacciones adversas evaluables, una reducción de la dosis en 11,3% y ningún tratamiento en el 8,2%. La reacción adversa al medicamento se 'recuperó' en el 95,0% (n = 95/100) de los casos y no se recuperó en el 5,0%.

De las 100 reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos, los investigadores sólo consideraron una como SADR (Reacción adversa a medicamentos severa). Sin embargo, hay que considerar que la documentación recogida para esta reacción resultó ambigua y con errores. La reacción adversa a este medicamento se

clasificó como grave debido a que se documentó como "potencialmente mortal en la aparición de los síntomas", pero la intensidad general de las reacciones no se documentó como Grado IV (potencialmente mortal) sino como Grado III (grave). No obstante, la clasificación como una reacción adversa a medicamentos severa fue confirmada en el análisis. La reacción adversa a medicamentos severa se produjo en una mujer de 45 años con cáncer de mama ductal invasivo preexistente (CIE-10 C50.9) y neumotórax (J93) y fue causada por un medicamento antroposófico de muérdago (*Viscum album* subsp. *Abietis*, 10 mg ampollas para inyección subcutánea). Los síntomas de la reacción adversa a medicamentos severa con la gravedad de los síntomas respectivos fueron disnea (moderada), pánico (fuerte), parestesia de las manos (moderada) y ansiedad (fuerte). La relación causal entre el muérdago y la reacción adversa se clasificó como probable. Al mismo tiempo que el muérdago, medicamento antroposófico, la paciente también estaba usando un aceite de *Argania spinosa*, que se consideró no relacionado con la reacción adversa a medicamentos severa . La reacción adversa a medicamentos severa ocurrió una vez, la duración fue menos de 24 horas, el tratamiento fue la retirada del medicamento y el resultado fue "recuperada".

La frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos en relación con las prescripciones de este tipo de medicamentos se calculó por separado para las reacciones adversas a medicamentos de todas las intensidades (muestra restringida a pacientes de médicos prescriptores, ya que solo estos estaban obligados a documentar reacciones adversas de cualquier intensidad) y para reacciones adversas a medicamentos con intensidad grados III-IV (todos los pacientes) (Tabla 4):

Tabla 4 Frecuencia de Reacciones adversas a medicamentos en relación al número de prescripciones

	Todos los grupos de edad (0-101 años)	Todos los grupos de edad (0-101 año)	Niños de 0 a 17 años	Niños de 0 a 17 años
	Todos los	Todos los	Todos los	Todos los

	medicamentos antroposóficos	medicamentos No antroposóficos	medicamentos antroposóficos	medicamentos No antroposóficos
Pacientes con una prescripción médica				
Con una RA grado I-IV	67	612	37	574
Prescripciones	94.734	148.413	59.265	120.638
%RA/prescr	0,071	0,412	0.062	0,453
Pacientes con una RA	65	569	36	532
Pacientes con una prescripción	12.596	11.652	9.162	8.550
Pacientes con RA/ Pacientes con prescripciones (%)	0,502	4,88	0,393	6,22
Pacientes de todos los médicos				
RA solo Grado III y IV	7	82	2	59
Prescripciones	311.731	405.814	193.851	243.560
RA/Prescripciones (%)	0,002	0,020	0,001	0,024
Pacientes con RA	7	82	2	59
Pacientes con prescripciones	44.662	39.473	28.355	25.587
Pacientes con RA/pac con prescripciones	0,016	0,208	0,007	0,231

RA (Reacción adversa)

Tabla 5

Frecuencia de Reacciones adversas a medicamentos antroposóficos, análisis de subgrupos

Pacientes con una prescripción de cualquier edad	RA de cualquier tipo	Prescripciones	RA/ Prescripciones en %	Pacientes con RA	Pacientes con una prescripción	Pacientes con RA / Pacientes con prescripciones (%)
Todos los pacientes médicos prescriptores	67	94.734	0,071	65	12.596	0,502
Medicamentos antroposóficos o grupos						
Ampollas de Viscum	3	4687	0,064	3	551	0,544
Fragaria/Vitis comprimidos	7	3322	0,211	7	1.771	0,395
Apis Belladonna dilución	5	2572	0,194	4	2.116	0,189
Belladonna/Chamo nmillla supositorios	5	9717	0,051	5	5100	0,098
Hepar sulfuris/Membrana sinuum paranassalium bovis ampollas	5	1722	0,290	4	1069	0,374
Forma farmacéutica						
Inyectables	27	16.378	0,165	24	3633	0,661
Oral	67	53,444	0,125	58	11.660	0,497
Aplicación local (dérmica, oftálmica, rectal u otras)	15	24.875	0,060	15	8679	0,173
Concentraciones						
No diluida D1-D3	84	76.164	0,110	78	12.635	0,617
Diuciones superiores a D\$	24	17.249	0,139	23	6346	0,357

- Las reacciones adversas de cualquier intensidad ocurrieron en 0,071% de las prescripciones de medicamentos antroposóficos y en 0,502% de las pacientes que recibieron medicamentos antroposóficos.

- Las reacciones adversas con intensidad grados III-IV ocurrieron en el 0,002% de las prescripciones de medicamentos antroposóficos y en el 0,016% de las pacientes que recibieron medicamentos antroposóficos.

Se realizaron análisis de subgrupos de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos antroposóficos en relación con las prescripciones de medicamentos antroposóficos entre pacientes de médicos prescriptores, que comprendieron edad (niños, un grupo), medicamentos antroposóficos específicos o grupos de medicamentos antroposóficos (cinco grupos), formas de dosificación (tres grupos) y concentraciones (dos grupos), obteniendo un total de 11 grupos. Con una frecuencia global de reacciones adversas a medicamentos de 0,071% de prescripciones. Esta frecuencia varió del 0,051% (Belladonna / Chamomilla recutita, Radix comp., Supositorios) al 0,290% (Hepar sulfuris / Membrana sinuum paranasalium bovis, Ampollas) (Tabla 5).

Tabla 5 Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos antroposóficos, análisis de subgrupos

Todos los grupos de pacientes y de médicos prescriptores	Reacciones adversas de todos los tipos	Número de Prescripciones	%Reacciones adversas frente a número de prescripciones	Pacientes con Reacciones adversas	Pacientes con prescripción	% de Pacientes con Reacciones adversas frente a Pacientes con prescripción
Todos los pacientes de médicos prescriptores	67	94.734	0,071	65	12.956	0,502
Grupos específicos de medicamentos antroposóficos						
Ampollas de Viscum (Muérdago)	3	4687	0,064	3	551	0,544
Fragaria/Vitis compr	7	3322	0,211	7	1771	0,395

Apis/Belladonna dil	5	2572	0,194	4	2116	0,189
Belladonna/ Chamomilla Supositorios	5	9717	0,051	5	5100	0,098
Hepar sulf Membr sinuum paranasium bovis amp	5	1722	0,290	4	1069	0,374
Formas farmacéuticas						
Inyectables parenterales	27	16.738	0,165	24	3633	0,661
Oral	67	53.444	0,125	58	11.660	0,497
Local (dermatológico, oftálmico, rectal etc)	15	24.875	0,060	15	8679	0,173
Por concentración						
No diluido (D1D3)	84	76.164	0,110	78	12.635	0,617
Mayor igual a D4	24	17.249	0,139	23	6436	0,357

3.4 Medicamentos no antroposóficos

3.4.1 Prescripciones y productos

Durante el período que se documentó este estudio, los 44.662 pacientes recibieron un total de 405.814 prescripciones de medicamentos no antroposóficos.

Un total de 11,6% (n = 5,189 / 44,662) de los pacientes no tenían ninguna prescripción de medicamentos no antroposóficos. Un 41,5% tenían 1-4 prescripciones de medicamentos no antroposóficos, un 20,3% tenían 5-9 prescripciones de medicamentos no antroposóficos, un 14,8% tenían de 10 a 19 recetas de medicamentos no antroposóficos y un 11,8% tenían igual o más de 20 prescripciones de medicamentos no antroposóficos. Por tanto la media de prescripciones de medicamentos no antroposóficos se elevó a 4.0 para cada paciente

(IQR 1.0-10.0, media 9.1, SD 16.3, rango 0-447 prescripciones de medicamentos no antroposóficos).

Los grupos de medicación más comunes, de acuerdo con el primer nivel del sistema ATC, fueron el sistema respiratorio (26,6%, n = 107.997 / 405.814 de prescripciones de medicamentos no antroposóficos), el tracto digestivo y el metabolismo (14,5%), varios (12,5%), sistema nervioso (9,8%), sistema cardiovascular (8,2%), medicamentos dermatológicos (6,4%) y antibióticos de uso sistémico (6,2%). Los grupos de segundo nivel más comunes fueron R05 fármacos para la tos y el resfriado (13,7%, n = 55.475 / 405,814 prescripciones), V60 medicamentos homeopáticos (9,5%), R01 Preparados nasales (6,8%), J01 Antibacterianos para uso sistémico (5,2%), Analgésicos N02 (4,8%), R03 Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (4,2%) y M01 antiinflamatorios y antirreumáticos (3,2%).

3.4.2 Reacciones adversas a medicamentos no antroposóficos

Se documentaron un total de 695 casos de reacciones adversas a medicamentos no antroposóficos, de los cuales 682 fueron confirmados por los científicos investigadores de la FIH (Instituto de investigación de Havelhöhe). Las 682 reacciones adversas afectaron a 637 pacientes y fueron causadas por 775 medicamentos no antroposóficos diferentes.

De las 682 reacciones adversas, 29 (4,3%) fueron reacciones adversas a medicamentos severas, afectando a 29 pacientes diferentes. Las causas más comunes de reacciones adversas a medicamentos no antroposóficos según el segundo nivel del sistema ATC, fueron las vacunas J07 (46,0%, n = 353/768), J01 antibióticos de uso sistémico (24,1%) y R05 preparados para la tos y el resfriado (7,4%).

3.5 Comparativa entre medicamentos antroposóficos y no antroposóficos

3.5.1 Indicaciones

Comparando las indicaciones más frecuentes en adultos y en niños respectivamente de un medicamento antroposófico frente a un medicamento no antroposófico la frecuencia relativa de los capítulos de diagnóstico ICD-10 fue similar: las únicas diferencias superiores al 3% en porcentajes absolutos fueron para las Enfermedades del sistema circulatorio (I00-I99) (10,3% de las prescripciones de medicamentos antroposóficos frente a 15,8% de las prescripciones de medicamentos no antroposóficos), y Endocrinas, nutricionales y enfermedades metabólicas (E00-E90) donde los porcentajes se sitúan en un 7,8% frente a 11,5% en adultos y A00-B99 También existen diferencias en ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias infantiles (9,9 vs 13.1%).

3.5.2 Características de las reacciones adversas a medicamentos

Llevando a cabo una comparación de las frecuencias relativas (no en términos absolutos) de las características de las reacciones adversas a medicamentos a los medicamentos antroposóficos frente a los medicamentos no antroposóficos, las reacciones de los primeros resultó tener una gravedad significativamente menor que frente a los segundos. Así la intensidad de Grado I fue la característica principal en el 50,0% de los casos de reacciones adversas a medicamentos antroposóficos, mientras que en el caso de los medicamentos no antroposóficos el escalón más bajo de gravedad de reacción adversa fue del 20,4%. La probabilidad de reacciones adversas se cifró en $p < 0.0001$), y la posibilidad de que estos efectos se mantuvieran de manera continuada en el tiempo se situó en un 43,0% en el caso de medicamentos antroposóficos frente a un 79,4% en el caso de medicamentos no antroposóficos. Con la retirada del medicamento las reacciones adversas desaparecieron en el 80,4% de los casos de los medicamentos no antroposóficos frente a 56,5% de los medicamentos no antroposóficos. ($p < 0.0001$). Con respecto a la gravedad, la duración y el resultado de las reacciones adversas a medicamentos, las

frecuencias relativas no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos.

3.5.3 Frecuencias de las reacciones adversas a medicamentos, en relación con la prescripción

Entre los pacientes de médicos que prescribieron medicamentos, la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos de cualquier índice de gravedad, en relación con la tasa de prescripción, fue significativamente menor para los medicamentos antroposóficos (0,071%, n = 67 ADR / 94.734 recetas) que para los medicamentos no antroposóficos (0,412%, n = 612 ADR / 148.413 recetas) [odds ratio (OR) para reacciones adversas a medicamentos antroposóficos frente a reacciones adversas a medicamentos no antroposóficos 0,17, IC 95% 0,13-0,22, p <0.0001] (Tabla 4).

La frecuencia de reacciones adversas de medicamentos antroposóficos frente a medicamentos no antroposóficos respectivamente, se analizó en los tres mayores subgrupos de diagnóstico tanto en adultos como en niños. En los seis subgrupos, las reacciones adversas frente a los medicamentos no antroposóficos fueron más frecuentes que las reacciones adversas frente a los medicamentos antroposóficos. Las diferencias resultaron significativas para dos subgrupos de niños: aquellos que padecieron enfermedades infecciosas capítulos (ICD A00-B99), donde la OR para las reacciones adversas a medicamentos antroposóficos se situó en un IC 95% 0,02% frente a un 0,33% de reacciones adversas a medicamentos no antroposóficos (p<0,0001) y en el caso de las enfermedades respiratorias J00-J99, OR 0,34, IC del 95%: donde estos porcentajes se situaron en 0,21-0,53, respectivamente p <0,0001) (Tabla 6).

Entre todos los pacientes, la frecuencia correspondiente de reacciones adversas de los grados III-IV fue del 0,002% (n = 7 ADR / 311.731 recetas) y del 0,020% (82 reacciones adversas / 405,814 recetas) para los medicamentos antroposóficos y los medicamentos no

antroposóficos, respectivamente (OR 0,11, 95% CI 0,05-0,24, p <0,0001) (véase también la Tabla 6 para los subgrupos de diagnóstico).

La frecuencia de reacciones adversas severas fue de 0,0003% (1 reacción adversa severa / 311,731 recetas) para medicamentos antroposóficos y 0,0071% (29 reacciones adversas severas / 405,814 recetas) para medicamentos no antroposóficos (O 0.045, IC 95% 0.001-0.271, p <0.0001).

Tabla 6

Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos en relación con las prescripciones en los tres mayores subgrupos de diagnóstico en adultos y niños, respectivamente.

MA Medicamentos antroposóficos

MNA Medicamentos no antroposóficos

Adultos mayores de 18 años

	Enfermedades cardiocirculatorias (100-199)		Enferm musculoesqueléticas (M00-M99)		Enf Respiratorias (ICD 10-J00-J99)	
	MA	MNA	MA	MNA	MA	MNA
Pacientes con prescripción						
RA Grados I-IV	8	18	11	10	9	13
Prescripciones	3614	4665	4145	2995	3922	2784
RA/prescripciones (%)	0,221	0,386	0,265	0,334	0,229	0,467
Pacientes con RA	7	17	11	10	8	12
Pacientes con Prescripciones	878	678	1013	716	1670	1159
Pacientes con RA/	0,8	2,51	1,09	1,40	0,48	1,04

Pacientes con Prescripciones (%)						
Pacientes de todos los médicos						
RA Solo grado III y IV	2	7	1	7	2	7
Prescripciones	11.904	25.408	13.404	17.250	13.314	14.681
Pacientes con RA/ Pacientes con Prescripciones (%)	0,017	0,028	0,007	0,041	0,015	0,048
Pacientes con RA	2	7	1	7	2	7
Pacientes con Prescripciones	3613	3490	4004	3662	5795	4626
Pacientes con RA/ Pacientes con Prescripciones (%)	0,06	0,20	0,02	0,19	0,03	0,15

MA Medicamentos antroposóficos

MNA Medicamentos no antroposóficos

RA Reacciones adversas

Niños de 0 a 17 años

	Enf Respiratorias (ICD 10-J00-J99)		Enfermedades infecciosas (A00-B99)		Síntomas y signos hallados no clasificados en otro lugar (R00-R99)	
	MA	MNA	MA	MNA	MA	MNA
Pacientes con prescripción						
RA Grados I-IV	24	154	3	82	5	22
Prescripciones	18.261	40.217	6690	19.926	6162	10.759
RA/prescripciones (%)	0,131	0,383	0,045	0,412	0,081	0,204
Pacientes con RA	23	145	3	80	5	22

Pacientes con Prescripciones	6429	6641	3732	5711	3463	4384
Pacientes con RA/ Pacientes con Prescripciones (%)	0,36	2,18	0,08	1,40	0,14	0,50
Pacientes de todos los médicos						
RA Solo grado III y IV	2	14	0	6	0	2
Prescripciones	61.127	74.714	18.689	31.078	18.485	25.343
Pacientes con RA/ Pacientes con Prescripciones (%)	0,003	0,019	0,000	0,019	0,000	0,008
Pacientes con RA	2	14	0	6	0	2
Pacientes con Prescripciones	19.414	17.187	10.082	11.928	9906	10.334
Pacientes con RA/ Pacientes con Prescripciones (%)	0,01	0,08	0,000	0,05	0,000	0,02

MA Medicamento antroposófico
MNA Medicamento antroposófico
RA Reacciones adversas

4. Discusión

4.1 Principales resultados

Este es el mayor análisis de seguridad de medicamentos antroposóficos en una posible cohorte de pacientes hasta el momento: 44.662 pacientes de la red de farmacovigilancia EvaMed con un total de 311.731 prescripciones de medicamentos antroposóficos. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 27 meses. Las reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos fueron poco frecuentes (0,071% de las prescripciones de medicamentos antroposóficos), las reacciones adversas de alta intensidad y las reacciones adversas severas fueron muy raras (0,002% y 0,0003%, respectivamente). Entre los 11 subgrupos analizados, la frecuencia más alta de reacciones adversas se hallaba en el rango "poco común" (0,290% de las prescripciones para un medicamento antroposófico específico). En comparación con las reacciones adversas a los medicamentos no antroposóficos, las reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos son menos frecuentes (OR para las reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos y los medicamentos no antroposóficos, respectivamente, que van desde 0,045 para las reacciones adversas severas hasta 0,17 para cualquier reacción adversa).

4.2 Fortalezas y limitaciones del estudio

Una fortaleza importante del estudio EvaMed y de su análisis radica en la extracción automática de datos de los registros médicos electrónicos por parte de los médicos participantes. Este procedimiento permitió la inclusión de todas las prescripciones de medicamentos a todos los pacientes sin ninguna selección, y ayudó a lograr una muestra muy grande de niños y adultos con prescripciones, aumentando el poder de detectar reacciones adversas poco frecuentes, así como clasificar estas en subgrupos de interés. Otras ventajas es que incluye una buena

representación de la atención ambulatoria en 12 de los 16 estados federales alemanes y un largo período de documentación; el estudio de tres cuartas partes de todos los medicamentos antroposóficos comercializados en Alemania durante el período de estudio; y una evaluación exhaustiva y rigurosa de las reacciones adversas para todos los medicamentos.

El estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia de los medicamentos, por lo tanto, no se documentaron resultados clínicos. La documentación de seguridad estaba restringida a sospechas de reacciones adversas a cualquier medicamento. No fue factible una documentación continuada y mantenida y la evaluación de todos los eventos adversos posteriores a la prescripción de medicamentos en esta gran muestra de pacientes. Por lo tanto, no se pueden excluir reacciones adversas inusuales o inesperados de medicamentos antroposóficos u otros, no reconocidos como tales (esta pregunta se ha evaluado en otros estudios de terapia con medicina antroposófica, por ejemplo [22, 41]). Además, la documentación del estudio no incluyó ninguna visita de seguimiento programada; en consecuencia, la detección de reacciones adversas dependía de que los pacientes regresaran para consultas posteriores o que lo notificaran de otro modo a los médicos. Por lo tanto, en este estudio no se puede excluir el subregistro de sospechas de reacciones adversas por parte de los pacientes a sus médicos, similar a la práctica médica en el mundo real.

Teniendo en cuenta el largo período de documentación de 27 meses de promedio por cada médico y la inclusión de todos los pacientes atendidos por los médicos en el proyecto de estudio, el subregistro de reacciones adversas por parte de los médicos también puede resultar un posible sesgo. Las medidas de precaución para evitar la falta de notificación médica se tomaron a nivel de organización del estudio, así como del análisis: cada médico se capacitó individualmente en la presentación de informes de reacciones adversas [39]. Además, la obligación de los médicos de informar de las reacciones adversas se calificó: todos los médicos informaron del tipo de reacciones adversas

que se notan fácilmente y de las cuales se puede tener más consciencia, es decir, reacciones adversas graves y reacciones adversas graves de alta intensidad. La documentación adicional de las reacciones adversas a medicamentos no graves y de intensidad leve a moderada se limitó a un grupo más pequeño de médicos "prescriptores" que habían aceptado explícitamente hacerlo. Con el fin de tener una estimación imparcial de la frecuencia de estas reacciones adversas en relación con las tasas de prescripción, la muestra para este análisis se limitó a los pacientes de los médicos que prescribieron este tipo de medicamentos.

A los médicos EvaMed se les pagó 15 euros por informe reacción adversa a medicamento presentado como compensación por el tiempo dedicado a investigar la sospecha de ésta, entrevistar al paciente y presentar el informe [40]. Estos médicos trabajaban dentro del Sistema Alemán de Salud, donde se les paga por cada servicio proporcionado al paciente, mientras que los médicos pagan todos los gastos de oficina, equipo, salarios a los asistentes, etc. Se calculó que la suma de 15 euros era lo suficientemente alta para que los médicos EvaMed no sufran una pérdida financiera debido al tiempo y esfuerzo que los informes de reacciones adversas les pudieran llevar, pero lo suficientemente bajos como para que esta actividad no sea financieramente atractiva. Por lo tanto, por esta razón no se esperaría un exceso de sesgos debido a ganancias económicas ni un sesgo de subestimación debido a la evitación de la tensión económica. En comparación con los costos totales del estudio, los costos para reembolsar a los médicos por la RAM fueron insignificantes; dicha tarifa podría considerarse también para otros proyectos de farmacovigilancia.

Algunos elementos de interés para la evaluación de seguridad no fueron documentados, como el número de días de empleo o las aplicaciones para cada medicamento prescrito, y el cumplimiento del paciente o, en su caso, del cuidador con las prescripciones. Además, la documentación de los datos demográficos y la morbilidad inicial se limitaba a la edad, el género y los diagnósticos, lo que ofrecía

posibilidades limitadas para analizar los factores asociados con la aparición de reacciones adversas, además de las variables relacionadas con el medicamento.

4.3 Comparación con otros estudios. Interpretación

Los hallazgos de este análisis de la seguridad de medicamentos antroposóficos se pueden comparar con otros dos análisis de seguridad de medicamentos antroposóficos de cohortes prospectivas [21, 22], para los cuales se dispone de datos a nivel de paciente. Los tres estudios fueron de pacientes ambulatorios, principalmente de atención primaria, de consultas médicas en los países occidentales y todos incluyeron la documentación integral de reacciones adversas con la evaluación de causalidad por parte del personal de investigación independiente. Para las dos comparaciones, las muestras de EvaMed y los estudios de comparación se restringieron para tener grupos de edad y diagnóstico idénticos:

- El *International Integrative Primary Care Outcomes Study* (IIPCOS) se enfocó en pacientes con infecciones respiratorias y del oído agudas; por lo tanto, la comparación se limitó a pacientes EvaMed con los mismos diagnósticos. Las reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos fueron igualmente infrecuentes en IIPCOS y EvaMed (0,28% frente a 0.34% de los usuarios de medicamentos antroposóficos). Llama la atención que el número absoluto de reacciones adversas a medicamentos antroposóficos en IIPCOS fue bajo ($n = 2$); por lo tanto, el análisis EvaMed confirma los resultados de IIPCOS para este grupo de pacientes
- El Estudio *Anthroposophic medic study* (AMOS) tuvo una muestra de pacientes con una edad mucho más avanzada que EvaMed y el 80% de todas las reacciones adversas confirmadas a los medicamentos antroposóficos en AMOS se produjo en adultos; por lo tanto, la comparación se limitó a pacientes adultos. En AMOS, los pacientes y los médicos completaron en repetidas

ocasiones los cuestionarios de seguimiento (EvaMed no tenía documentación de seguimiento programada) y las sospechas de reacción adversa a los medicamentos fueron documentadas independientemente por pacientes y médicos (EvaMed: solo médicos), con un tercio de las reacciones adversas confirmadas por médicos a los medicamentos antroposóficos en el análisis AMOS que están documentados solo por pacientes [22]. Las reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos fueron aproximadamente 4,5 veces más frecuentes en AMOS que en EvaMed (3,08% frente a 0,69% de los usuarios de medicamentos antroposóficos); esta diferencia podría explicarse por las diferencias mencionadas anteriormente en la documentación del estudio por parte del paciente.

Las reacciones adversas severas a los medicamentos antroposóficos fueron muy raras en EvaMed (0,0022% de 44.662 usuarios) y no ocurrieron en los otros dos estudios.

Además, la frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos no antroposóficos en este estudio se puede comparar con otros estudios. Se centró en niños de 0 a 17 años, que constituyeron casi dos tercios (63,6%) de los pacientes del estudio analítico, y se combinaron para el diseño del estudio (estudios observacionales), el entorno (pacientes ambulatorios) y el denominador (número de pacientes expuestos a fármacos), identificándose así cuatro estudios de una reciente revisión sistemática muy completa de las reacciones adversas en niños [37]. La frecuencia de reacciones adversas a medicamentos no antroposóficos entre los pacientes pediátricos externos expuestos al fármaco fue de 6,22% en EvaMed (Tabla 4) y 5,92% en los cuatro estudios [17, 28, 35, 36] (media ponderada: $n = 404/6824$ pacientes, cf. Fig. 3 en [37]). Aún teniendo en cuenta las limitaciones de tales comparaciones frente a factores de confusión por otras variables (por ejemplo, indicaciones y tipo de medicamentos), la incidencia de reacciones adversas a medicamentos

no antroposóficos en EvaMed parece estar en el mismo orden de magnitud que en el de los otros estudios observacionales.

El enfoque principal de este análisis fue la seguridad de los medicamentos antroposóficos, que es un tema que distingue a este estudio para poder llegar a una perspectiva regulatoria. Sin embargo, como la medicina antroposófica es un sistema integral de medicina, los médicos de esta rama prescriben no sólo medicamentos antroposóficos en su atención al paciente, sino también otro tipo de fármacos. En consecuencia, un enfoque de salud pública más amplio sobre la seguridad de todos los medicamentos prescritos también es relevante. En este análisis, las reacciones adversas a cualquier medicamento fueron poco frecuentes (0,28% de las prescripciones, $n = 679 / 243,147$). Cabe destacar que, dentro de este enfoque amplio, las reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos fueron menos frecuentes que las reacciones adversas a los medicamentos no antroposóficos, con OR para las reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos y los medicamentos no antroposóficos, respectivamente, de 0,17. Esta diferencia fue aún mayor para las reacciones adversas de alta intensidad (OR 0,11) y aquellas que ponían en riesgo la vida o integridad del paciente (OR 0,045). Notablemente, los dos tipos de medicamentos tenían indicaciones relativamente similares. Por lo tanto, en la atención ambulatoria de rutina, los riesgos de uso de medicamentos antroposóficos parecen ser bajos, no sólo en términos absolutos, sino también en comparación con los riesgos de otros tipos de medicamentos utilizados por los pacientes.

5. Conclusión

Este análisis de más de 40.000 pacientes ambulatorios en un estudio prospectivo de cohortes confirma los hallazgos previos de otros estudios con menos de 1000 pacientes [21, 22]: que supone que las reacciones adversas a los medicamentos antroposóficos fueron raras (0,071% de las prescripciones), las reacciones adversas de alta intensidad y las que ponen en riesgo la vida fueron muy raras (0,002 y 0,0003%, respectivamente).

Agradecimientos y reconocimientos

El estudio EvaMed fue financiado por Software AG-Stiftung. Este análisis y publicación fue encargado por la Cooperativa Científica Europea de Medicamentos Antroposóficos (<http://www.escamp.org>) con el apoyo financiero de fundaciones (Christophorus-Stiftung, Damus-Donata-Stiftung, Ekhagastiftelsen, Mahle-Stiftung, Software AG-Stiftung) y los fabricantes de medicamentos antroposóficos (Wala, Weleda). Se debe recalcar que los patrocinadores no tuvieron influencia en la planificación o realización del estudio EvaMed; así como tampoco en la recopilación, preparación, análisis o interpretación de datos para este documento; ni sobre la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Contribuciones de los autores

Harald Johann Hamre, Anja Glockmann y Kirsten Heckenbach escribieron diseñaron este análisis. Anja Glockmann y Kirsten Heckenbach prepararon y estudiaron los datos. Anja Glockmann analizó los datos. Harald Johann Hamre diseñó y dirigió el estudio EvaMed. Harald Johann Hamre fue el autor principal, teniendo acceso a toda la información y permaneciendo en todo momento como garante de ella. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Cumplimiento de los estándares éticos

Como se aseguró la calidad, el cumplimiento de las directrices y su aprobación

El estudio EvaMed se basó en datos proporcionados por médicos y se adhirió a las recomendaciones de buenas prácticas en el análisis de datos secundarios del Grupo de trabajo alemán sobre la recopilación y el uso de datos secundarios [38]. El estudio fue aprobado por el oficial de seguridad de datos responsable. Como todos los datos se recopilaron anónimamente sin ninguna documentación por parte de los pacientes, y dado que el estudio no implicaba ninguna intervención o

investigación experimental, no se requirió aprobación ética [16]. Este informe siguió las pautas de STROBE para estudios observacionales [42].

Conflictos de intereses

En los últimos 3 años, HJH recibió subvenciones para la investigación por parte de fabricantes de medicamentos antroposóficos (Wala, Weleda). Desde 2012 (después de que se completó el estudio EvaMed), Harald Matthes ha sido miembro de la Junta Directiva de Weleda, fabricante de medicamentos antroposóficos. Anja Glockmann y Kirsten Heckenbach declaran que no tienen intereses que entren en conflicto.

Acceso a este artículo

El presente artículo está distribuido bajo las condiciones Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0. Licencia intenacional <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0> que permite cualquier tipo de uso no comercial, así como su distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite de manera adecuada a los autores, que se ponga un link a la licencia Creative Commons y se indiquen si se han realizado cambios en él.

Bibliografía

1. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008;31:21–37.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
1. 2.
2. Anonymous (2014) Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 2a des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Bonn.[Google Scholar](#)
3. 3.
4. Anonymous (2016) EMA pharmacovigilance system manual. Version 1.2. In: European Medicines Agency, p. 26.[Google Scholar](#)
5. 4.
6. Anonymous. Facts and figures on Anthroposophic Medicine worldwide. Brussels: IVAA-International Federation of Anthroposophic Medical Associations; 2012.[Google Scholar](#)
7. 5.
8. Anonymous (2007) Frequency of adverse drug reactions (CIOMS). In: Definitions. World Health Organization, Geneva, p. 10.[Google Scholar](#)
9. 6.
10. Anonymous (1997) ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice. In: International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH), Geneva.[Google Scholar](#)
11. 7.
12. Anonymous. Safety issues in the preparation of homeopathic medicines. Geneva: World Health Organization; 2009.[Google Scholar](#)
13. 8.
14. Anonymous. Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2000.[Google Scholar](#)
15. 9.
16. Anonymous. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. Geneva: World Health Organization; 2006.[Google Scholar](#)

17. 10.
18. Anonymous. The story of UMC and the WHO Programme. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre-WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2017.[Google Scholar](#)
19. 11.
20. Anonymous. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva: World Health Organization; 2004.[Google Scholar](#)
21. 12.
22. Baars EW, Hamre HJ. Whole medical systems versus the system of conventional biomedicine: a critical review of similarities, differences and factors that promote the integration process. Evid Based Complement Altern Med eCAM. 2017. doi: [10.1155/2017/4904930](#).[Google Scholar](#)
23. 13.
24. Baghel M. The national pharmacovigilance program for ayurveda, siddha and unani drugs: current status. Int J Ayurveda Res. 2010;1:197–8.[CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
25. 14.
26. Bornhöft G, Matthiessen PF. Homeopathy in healthcare: effectiveness, appropriateness, safety, costs. Berlin: Springer; 2011.[CrossRefGoogle Scholar](#)
27. 15.
28. Buchholzer ML, Werner C, Knoess W. Current concepts on integrative safety assessment of active substances of botanical, mineral or chemical origin in homeopathic medicinal products within the European regulatory framework. Regul Toxicol Pharmacol. 2013;68:193–200.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
29. 16.
30. Chenot JF, Heidenreich R. The role of ethics committees in primary care research projects. Z Allg Med. 2004;80:279–81.[CrossRefGoogle Scholar](#)
31. 17.
32. Cirko-Begovic A, Vrhovac B, Bakran I. Intensive monitoring of adverse drug reactions in infants and preschool children. Eur J Clin Pharmacol. 1989;36:63–5.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
33. 18.

34. Davies EC, Rowe PH, James S, et al. An investigation of disagreement in causality assessment of adverse drug reactions. *Pharm Med.* 2011;25:17–24.[CrossRefGoogle Scholar](#)
- 35.19.
36. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol.* 2002;2:8.[CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
- 37.20.
38. Fonnebø V, Grimsgaard S, Walach H, et al. Researching complementary and alternative treatments—the gatekeepers are not at home. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:7.[CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
39. 21.
40. Hamre HJ, Glockmann A, Fischer M, et al. Use and safety of anthroposophic medications for acute respiratory and ear infections: a prospective cohort study. *Drug Target Insights.* 2007;2:209–19.[CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
- 41.22.
42. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, et al. Use and safety of anthroposophic medications in chronic disease: a 2-year prospective analysis. *Drug Saf.* 2006;29:1173–89.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
43. 23.
44. Jeschke E, Ostermann T, Luke C, et al. Remedies containing Asteraceae extracts: a prospective observational study of prescribing patterns and adverse drug reactions in German primary care. *Drug Saf.* 2009;32:691–706.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
- 45.24.
46. Jeschke E, Ostermann T, Tabali M, et al. Diagnostic profiles and prescribing patterns in everyday anthroposophic medical practice—a prospective multi-centre study. *Forsch Komplementmed.* 2009;16:325–33.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
- 47.25.
48. Jeschke E, Ostermann T, Tabali M, et al. Anthroposophic medicine in pediatric primary care—a prospective, multicentre observational study on prescribing patterns. *Altern Ther Health Med.* 2011;17:18–28.[PubMedGoogle Scholar](#)
49. 26.

50. Jones G, Maier J, Pedersen P, et al., editors. Anthroposophic Pharmaceutical Codex APC. 4th ed. Dornach: International Association of Anthroposophic Pharmacists; 2017.[Google Scholar](#)
- 51.27.
52. Jong MC, Jong MU, Baars EW. Adverse drug reactions to anthroposophic and homeopathic solutions for injection: a systematic evaluation of German pharmacovigilance databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:1295–301.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
- 53.28.
54. Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, et al. Adverse drug events in pediatric outpatients. *Ambul Pediatr Off J Ambul Pediatr Assoc.* 2007;7:383–9.[Google Scholar](#)
- 55.29.
56. Kienle GS, Albonico HU, Fischer L, et al. Complementary therapy systems and their integrative evaluation. *Explore (NY).* 2011;7:175–87.[CrossRefGoogle Scholar](#)
- 57.30.
58. Kienle GS, Glockmann A, Grugel R, et al. Klinische Forschung zur Anthroposophischen Medizin—Update eines Health Technology Assessment-Berichts und Status Quo [Clinical research on anthroposophic medicine: update of a health technology assessment report and status quo]. *Forsch Komplementmed.* 2011;18:269–82.[PubMedGoogle Scholar](#)
- 59.31.
60. Mittal N, Gupta MC. Comparison of agreement and rational uses of the WHO and Naranjo adverse event causality assessment tools. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6:91–3.[CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
- 61.32.
62. Mol C, Roemer F, Scheer R, et al. Arzneimittel [überarbeitete Monographien der Kommission C]. In: Glöckler M, editor. *Anthroposophische Arzneitherapie für Ärzte und Apotheker.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2008.[Google Scholar](#)
63. 33.
64. Mouton JP, Mehta U, Rossiter DP, et al. Interrater agreement of two adverse drug reaction causality assessment methods: a randomised comparison of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality

- Assessment Tool and the World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre system. *PLoS One*. 2017;12:e0172830.[CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
- 65.34.
66. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–45.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
- 67.35.
68. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, et al. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2008;38:191–8.[Google Scholar](#)
69. 36.
70. Sanz E, Boada J. Adverse drug reactions in paediatric outpatients. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1987;7:169–72.[PubMedGoogle Scholar](#)
- 71.37.
- 72.Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e24061.[CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
- 73.38.
- 74.Swart E, Gothe H, Geyer S, et al. Good practice of secondary data analysis (GPS): guidelines and recommendations. *Gesundheitswesen*. 2015;77:120–6.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
- 75.39.
- 76.Tabali M, Jeschke E, Bockelbrink A, et al. Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicine. *BMC Public Health*. 2009;9:274.[CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
- 77.40.
- 78.Tabali M, Ostermann T, Jeschke E, et al. Adverse drug reactions for CAM and conventional drugs detected in a network of physicians certified to prescribe CAM drugs. *J Manag Care Pharm*. 2012;18:427–38.[PubMedGoogle Scholar](#)
- 79.41.
80. Tröger W, Galun D, Reif M, et al. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer*. 2013;49:3788–97.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

81.42.

82. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007;147:573–7.[CrossRefGoogle Scholar](#)

83. 43.

84. Zhang L, Yan J, Liu X, et al. Pharmacovigilance practice and risk control of traditional Chinese medicine drugs in China: current status and future perspective. *J Ethnopharmacol.* 2012;140:519–25.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

Copyright information

© The Author(s) 2017

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.