

## Interpretando la Información Pública: Notificaciones espontáneas de sospechas de RAM

Desde el 9 de abril de 2019 los ciudadanos españoles pueden consultar, en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, las reacciones adversas con medicamentos (RAM) que se han notificado espontáneamente al Sistema Español de Farmacovigilancia.

El objetivo es mejorar la transparencia, atender al derecho a la información de los pacientes y de los profesionales sanitarios y en última instancia **incrementar su participación** y su confianza<sup>1</sup>.

Al acceder a la página hay una breve información sobre la interpretación de los datos que se ofrecen y en este artículo vamos a profundizar en algunos aspectos que podrían ser relevantes.

### Frecuencia de notificación NO es frecuencia de Reacción Adversa

Al acceder a los informes, en la página 1 de 6, aparece que se realizará la consulta con la información incluida en FEDRA, en este momento es hasta el 31 de marzo de 2019, y en la página 2 la cifra de notificaciones espontáneas sobre las que se realiza el análisis, 258.847 en algo más de 30 años. Luego FEDRA no recoge todas las Reacciones Adversas a Medicamentos que se producen, sino sólo aquellas que se sospechan y además se notifican espontáneamente.

### Número de notificaciones no equivale por tanto a frecuencia de reacciones adversas.

También se observa que el número de notificaciones varía de forma notable en relación a la edad (Figura 1), lo que está relacionado con factores como la mayor o menor exposición a los medicamentos, la pirámide poblacional y con el hecho de que en la Información Pública no se han incluido las vacunas. También se observa que predominan las notificaciones en mujeres respecto a las de los hombres.

**La frecuencia de las RAM es la que aparece en las fichas técnicas de los medicamentos**, que ha sido estimada a partir de

los ensayos clínicos o que han sido detectadas y evaluadas epidemiológicamente una vez autorizados y se recogen con frecuencia desconocida.

### Los medicamentos

En la página 2 del informe público se elige el medicamento sobre el que se quiere realizar la consulta. En la Figura 2, a modo de ejemplo, aparecen desplegadas todas las DCSA ("descripción clínica de sustancia activa") que contienen el principio activo metformina.

Los informes se realizan por tanto por DCSA y no por principio activo. Si se marca "metformina" no aparecen todos los casos en los que este principio activo sea sospechoso de producir la reacción, sino aquellos casos en los que es sospechoso un medicamento que sólo contiene metformina o bien cuando no se ha notificado el medicamento sospechoso (marca), sino el principio activo.

En la Figura 2 puede verse que el número de notificaciones de sospechas de RAM con el DCSA metformina son 1.860 y en la Tabla 1, realizada la búsqueda en la base FEDRA por principio activo, son 3.036, porque en la Tabla 1 sí están incluidas todas las DCSA que contienen metformina y que aparecen en el desplegable de la Figura 2.

Figura 1.- Notificaciones de sospechas de RAM en FEDRA por Edad y Sexo hasta el 31/03/2019



El número de notificaciones que se realiza con cada medicamento depende de factores como: El tiempo que lleva comercializado, el número de pacientes expuestos o la vigilancia que se realice sobre él. En la Tabla 1 aparecen los principios activos con los que se han notificado más sospechas de RAM, en el conjunto de la base y en los últimos 5 años. Se observa

Figura 2.- Informe público de sospechas de reacciones adversas. Selección de fármaco



que coinciden con los medicamentos más utilizados, antibióticos, analgésicos, medicamentos para enfermedades muy prevalentes, como diabetes, hipertensión arterial o dislipidemia. Pero también aparecen las vacunas, por su administración casi universal y por su farmacovigilancia diferenciada del resto de medicamentos, ya que se solicita que se notifiquen todos los acontecimientos adversos que ocurren después de la vacunación.

Sin embargo, cuando se observan los medicamentos con los que se han notificado más sospechas de RAM en los últimos 5 años, aunque se mantienen los de mayor utilización, se aprecia la irrupción en los primeros puestos de notificación de aquellos que se acaban de autorizar, aunque el número de pacientes expuestos sea inferior, debido a que al principio de su comercialización están sometidos a seguimiento adicional ▼.

También se observa que hay diferencias de notificación por áreas geográficas o por ámbitos sanitarios (extra o intrahospitalario). Por ejemplo, en la Tabla puede observarse que en Madrid hay un especial seguimiento de las reacciones adversas con medicamentos anticoagulantes, lo que posiciona a los medicamentos de estos grupos más altos en las columnas de Madrid que en las de las notificaciones globales de FEDRA.

Esto implica que no se puede hacer comparaciones entre el número de notificaciones de varios medicamentos, incluso aunque se utilicen para las mismas indicaciones y tipo de pacientes.

### Las Reacciones Adversas

Las páginas 3 a 5 presentan las notificaciones agrupadas por el órgano o sistema afectado, en global, por edad, sexo o tipo de notificador.

La clasificación que utiliza el informe es la que procede del

diccionario de términos médicos para actividades reguladoras MedDRA. Aunque MedDRA es multiaxial (un mismo término de RAM puede ir a más de un órgano), en el informe se mantiene la jerarquía, de forma que cada término sólo va a un órgano, el considerado principal, y cada caso sólo contabiliza una vez en cada nivel de jerarquía. Por tanto, para cada nivel, el informe siempre cuenta número de casos, no número de términos contenidos en cada caso.

El informe permite ir bajando de nivel de jerarquía, desde órgano-sistema (SOC), a término agrupado de alto nivel (HLGT), a término de alto nivel (HLT) y a término preferente (PT). Con dos opciones, bajar de nivel manteniendo la jerarquía o sin mantenerla.

En la Figura 3 se ha mantenido la jerarquía y aparece el número de enfermedades del páncreas exocrino (HLGT) que son 20, de ellas todas son pancreatitis aguda o crónica (HLT) y dentro de ellas se observa que en 11 casos se ha codificado "pancreatitis", en 8

"pancreatitis aguda", en 1 "pancreatitis hemorrágica" y en 1 "pancreatitis necrotizante". Es decir, hay un caso que tiene dos códigos de términos relacionados con pancreatitis.

A diferencia de otros glosarios de términos médicos, MedDRA tiene muchos términos médicos inespecíficos, además de los términos más específicos, para permitir codificar cualquier tipo de información recibida.

En España las RAM más frecuentemente notificadas son las que afectan a piel y tejido subcutáneo, las gastrointestinales y las neurológicas (página 3 del informe sin seleccionar medicamento).

La distribución de las reacciones adversas en cada medicamento varía respecto a esta distribución general de la base, dependiendo de su perfil de seguridad, pero también dependiendo del tipo de pacientes que lo reciben, edad, sexo, la indicación y de si hay señales o alertas recientes con ese medicamento.

En la tabla 1 puede comprobarse que los profesionales y

Figura 3. Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos hasta el 31/03/2019 con metformina (DCSA)

SOC	Nº Casos
Disfagia (PT)	2
<b>Alteraciones de las heces NCOC (HLT)</b>	<b>1</b>
Heces blandas (PT)	1
<b>Enfermedades del páncreas exocrino (HLGT)</b>	<b>20</b>
<b>Pancreatitis aguda y crónica (HLT)</b>	<b>20</b>
Pancreatitis (PT)	11
Pancreatitis aguda (PT)	8
Pancreatitis hemorrágica (PT)	1
Pancreatitis necrotizante (PT)	1
<b>Enfermedades gastrointestinales NCOC (HLGT)</b>	<b>16</b>
<b>Trastornos gastrointestinales NCOC (HLT)</b>	<b>9</b>
Trastorno gastrointestinal (PT)	7
Trastorno gástrico (PT)	1
Trastorno gastrointestinal funcional (PT)	1
Trastornos de secreción y distrofias de la mucosa gastrointestinal (HLT)	7
<b>Total</b>	<b>1.860</b>

ciudadanos de Madrid contribuyen con el 14% de las notificaciones espontáneas de FEDRA y que ese porcentaje es del 16% en los últimos 5 años.

**Señales**

Es frecuente que los notificadores nos pregunten, cuando nos envían una sospecha de reacción adversa que no está recogida en la Ficha técnica del medicamento o en el prospecto, si se han notificado casos similares.

Ese es el objetivo de la notificación espontánea de sospechas de RAM, detectar reacciones adversas poco o nada conocidas y recoger la información que permita una evaluación epidemiológica de los casos notificados, en cuanto a la coherencia de las latencias, las posibles causas alternativas o posibles factores de riesgo asociados, para generar SEÑALES. La capacidad de este sistema de farmacovigilancia de cumplir el objetivo de detectar

posibles SEÑALES depende en última instancia de la participación de los profesionales sanitarios y de los ciudadanos.

**Bibliografía**

1. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013, páginas 55066 a 55092

Tabla 1.- Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas con los principios activos que más frecuentemente aparecen como medicamentos sospechosos de producirlas en FEDRA. Ordenados según el número de casos notificados en la base

Principio Activo	1982 a 16/04/2019		2014 a 2018	
	Nº Casos España 287.718	Nº Casos Madrid 39.289	Nº Casos España 90.207	Nº Casos Madrid 14.664
AMOXICILINA	10.346	1.417	3.107	477
CLAVULANICO ACIDO	7.297	938	2.127	308
PARACETAMOL	6.632	880	2.519	265
TOXOIDE TETANICO	5.977	714	1.549	79
ENALAPRIL	5.573	772	1.457	191
TOXOIDE DIFTERICO	5.399	687	1.343	78
TRAMADOL	4.620	513	1.840	162
IBUPROFENO	4.066	775	1.203	243
METAMIZOL	4.013	688	1.339	241
B. PERTUSSIS TOXOIDE	3.679	568	1.100	61
B. PERTUSSIS HEMAGLUTININA FILAMENTOSA	3.664	568	1.086	61
HIDROCLOROTIAZIDA	3.616	541	1.006	159
LEVOFLOXACINO	3.245	603	1.165	175
DICLOFENACO	3.238	302	524	60
ACETILSALICILICO ACIDO	3.146	521	774	229
B. PERTUSSIS PERTACTINA	3.142	523	877	43
METFORMINA	3.036	360	1.409	153
CIPROFLOXACINO	2.950	348	762	92
ATORVASTATINA	2.915	347	1.034	88
OMEPRAZOL	2.790	389	679	133
INFLIXIMAB	2.421	395	675	105
ACENOCUMAROL	2.239	754	923	368
NEUMOCOCO ANTIGENO POLISACARIDO CAPSULAR	2.151	287	1.210	142
ETINILESTRADIOL	2.023	373	710	156
RIBAVIRINA	1.632	302	676	168
METOTREXATO	1.534	329	665	157
PROTEINA RECOMBINANTE DE FUSION FHBP DE NEISSERIA MENINGITIDIS DEL GRUPO B	1.495	203	1.419	196
PROTEINA RECOMBINANTE DE FUSION NHBA DE NEISSERIA MENINGITIDIS DEL GRUPO B	1.495	203	1.419	196
PROTEINA RECOMBINANTE NADA DE NEISSERIA MENINGITIDIS DEL GRUPO B	1.495	203	1.419	196
VESICULAS DE LA MEMBRANA EXTERNA (OMV) DE NEISSERIA MENINGITIDIS GRUPO B (CEPA NZ98/254 MEDIDAS COMO LA CANTIDAD TOTAL DE PROTEINA QUE CONTIENE EL PORA P1.4)	1495	203	1.419	196
ENOXAPARINA	1.449	440	438	156
SOFOSBUVIR	675	175	663	174