

¿Quién notifica casos ALERTANTES en Madrid?

El **objetivo** de la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es detectar nueva información de seguridad de los medicamentos: una nueva reacción adversa o una reacción adversa más grave o más frecuente de lo que es esperable según la información procedente de los ensayos clínicos y por tanto recogida en la ficha técnica y en el prospecto del medicamento. Es lo que se denomina posible **SEÑAL**<sup>1</sup>.

Un caso **ALERTANTE** es aquel que contiene una reacción adversa que no está recogida en la ficha técnica o en el prospecto del medicamento que se considera sospechoso de producirla y en el que, en la información inicialmente notificada o en la recogida en el seguimiento que se realice, no aparezca una causa alternativa más probable que el medicamento.

Cuanto más tiempo lleva un medicamento autorizado y más población ha estado expuesta a él, más probable es que se hayan detectado las reacciones adversas que son problemas poco frecuentes (<1:1.000) en la población general, si el aumento de riesgo es elevado. Sin embargo, para los medicamentos que llevan menos tiempo autorizados, es probable que aún no se hayan detectado reacciones adversas en ese rango de frecuencia e incluso de frecuencia basal mayor en la población si el aumento del riesgo es moderado. En cualquiera de esas situaciones lo prioritario es detectar riesgos graves que pudieran modificar la relación beneficio/riesgo del medicamento, especialmente si se pudieran minimizar o prevenir.

Para garantizar que se notifican casos alertantes se recomienda que se notifiquen **TODAS** las sospechas de reacciones adversas con medicamentos de **seguimiento adicional** y con el resto de medicamentos, las sospechas de reacciones adversas **GRAVES**.

El Comité de Farmacovigilancia Europeo (PRAC) asigna el triángulo negro invertido a los medicamentos (marca y presentación)<sup>2</sup>, por lo que FEDRA sólo puede identificar que un caso tiene un medicamento de seguimiento adicional si el notificador hace constar la marca y presentación o se consigue esta información en el seguimiento del caso. En los casos notificados directamente por ciudadanos al Centro de Farmacovigilancia de Madrid siempre consta el medicamento sospechoso de

la RAM, es menos habitual si la notificación la realiza un profesional sanitario, incluso aunque la envíe un servicio de farmacia de hospital sobre un medicamento dispensado en el propio hospital. En muchas ocasiones, realizando seguimiento del caso notificado, se consigue dicha información.

Los indicadores del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) se centran no sólo en el número de notificaciones o en la tasa ajustada por población sino que, para determinar en qué aspectos hay que mejorar, evalúa las notificaciones graves, las de casos alertantes y las que se refieren a medicamentos de seguimiento adicional.

La tasa de notificación de casos alertantes en 2019 es superior en Madrid que en el conjunto de España aunque se detecta una disminución progresiva desde 2016 (Figura 1).

En los 1.843 casos de Madrid notificados en 2019 directamente al Centro de Farmacovigilancia en 199 (10,8%) figura al menos un medicamento de seguimiento adicional (medicamentos con triángulo negro). En los casos de Madrid notificados por la Industria Farmacéutica en 141 es sospechoso un medicamento de seguimiento adicional. En 124 notificaciones el caso sólo se recibió procedente de la Industria.

En diciembre de 2019 en Europa 362 medicamentos tenían consideración de medicamentos de seguimiento

Figura 1. Evolución de la notificación al SEFV de casos alertantes



adicional. Si se excluyen inmunoglobulinas, vacunas, alérgenos y células, son 266 principios activos o combinaciones de principios activos, de los cuales 172 están incluidos en medicamentos de seguimiento adicional por ser nuevos principios activos, el resto lo están por ser biosimilares, estar en marcha estudios postautorización de seguridad, o por estar autorizado en circunstancia excepcional o condicionada.

En Madrid en 2019 se han recibido notificaciones espontáneas que afectan a 51 principios activos de medicamentos incluidos en esta lista, es el 19% de éstos, 38 de ellos nuevos principios activos, el 22% de los nuevos principios activos.

Se han revisado las notificaciones recibidas en Madrid en cualquier año, de estos 51 principios activos de los que en 2019 se recibió al menos 1 notificación, para evaluar la proporción de notificación que se recibe

Tabla 1. Notificaciones recibidas en Madrid en cualquier año, de los 51 principios activos de seguimiento adicional de los que en 2019 se recibió al menos 1 notificación

AREA TERAPÉUTICA	MEDICAMENTOS	NOTIFICACIONES	NOTIFICACIONES AL SEFV	%SEFV
GINECOLOGIA	1	8	0	0,0
HEMATOLOGIA	1	1	0	0,0
ONCOLOGIA PEDIATRICA	1	3	0	0,0
PEDIATRIA	4	33	2	6,1
ONCOLOGIA RADIOTERAPICA	2	34	3	8,8
ALERGIA	3	43	7	16,3
NEUROLOGIA	5	138	28	20,3
ENDOCRINOLOGIA	3	66	17	25,8
ATENCION PRIMARIA	5	148	47	31,8
ONCOHEMATOLOGIA	6	217	69	31,8
DIGESTIVO	5	248	93	37,5
REUMATOLOGIA	4	266	109	41,0
INFECCIOSAS	6	117	49	41,9
DERMATOLOGIA	4	255	110	43,1
ONCOLOGIA	5	51	28	54,9
CARDIOLOGIA	4	596	406	68,1
NEUMOLOGIA	4	532	402	75,6
MEDICINA INTERNA	2	495	395	79,8
TOTAL	51	1.794	827	46,1

directamente en el Centro, el área clínica que más probablemente realiza la indicación terapéutica o realiza el seguimiento del paciente (puede ser más de un área terapéutica) y las restricciones de prescripción del medicamento: Uso hospitalario (UH), diagnóstico hospitalario (DH) o con receta (R). Hasta el 31 de diciembre de 2019 en Madrid se han recibido 1.794

notificaciones con estos 51 principios activos, 827 (46%) se han recibido directamente en el Centro de Farmacovigilancia (Tabla 1. Columna %SEFV). El Centro ha recibido menos del 25% de las notificaciones sobre 24 principios activos de los que se han recibido un total de 446 notificaciones. En 15 principios activos se ha recibido entre un 25 a 49,9% de las notificaciones de un

total de 723 notificaciones y en 12 principios activos el Centro ha recibido más del 49,9% de las notificaciones de un total de 625 notificaciones. Afecta a medicamentos que se prescriben mediante receta 650 (36%) notificaciones, 596 (33%) a medicamentos de diagnóstico hospitalario y 548 (31%) a medicamentos de uso hospitalario.

**Tabla 2.** Notificaciones recibidas en Madrid en cualquier año, de los 51 principios activos de seguimiento adicional de los que en 2019 se recibió al menos 1 notificación. Por indicación y área terapéutica

MEDICAMENTO	Indicación	% SEFV	N	Área terapéutica	TIPO
ALECTINIB <sup>a,2</sup> ATEZOLIZUMAB <sup>a,b,1</sup> CABOZANTINIB <sup>c,d,2</sup> OLARATUMAB <sup>a,3</sup> RIBOCICLIB <sup>b,2</sup>	Cáncer de pulmón no microcítico ALK+ <sup>a</sup> Carcinoma urotelial <sup>b</sup> Carcinoma de pulmón <sup>a</sup> Carcinoma de células renales <sup>c</sup> , Carcinoma hepatocelular <sup>d</sup> Sarcoma de tejidos blandos <sup>e</sup> Cáncer de mama <sup>f</sup>	55,3	47	Oncología	UH <sup>1</sup> DH <sup>2</sup> Revocado <sup>3</sup>
ALIROCUMAB EVOLOCUMAB	Hipercolesterolemia primaria, dislipemia mixta y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida	24,6	61	Cardiología, Endocrinología, Atención Primaria	R
AVIBACTAM+ CEFTAZIDIMA	Infección intraabdominal y del tracto urinario complicada, neumonía adquirida en el hospital	66,7	3	Infecciosas	UH
BARICITINIB <sup>1</sup> BRODALUMAB <sup>2</sup> ETANERCEPT <sup>1,2,3,4</sup> IXEKIZUMAB <sup>2,3</sup>	Artritis reumatoide <sup>1</sup> Psoriasis en placa <sup>2</sup> Artritis psoriásica <sup>3</sup> Espondiloartritis axial <sup>4</sup>	43,0	249	Reumatología Dermatología	DH
BENRALIZUMAB MEPOLIZUMAB	Asma grave eosinofílica	15,6	32	Alergia, Neumología	DH
BEZLOTOXUMAB	Prevención de la recurrencia de infección por clostridium difficile	14,3	7	Infecciosas	UH
BLINATUMOMAB <sup>1</sup> BRENTUXIMAB <sup>1</sup> IBRUTINIB <sup>2</sup> DARATUMUMAB <sup>1</sup> LENALIDOMIDA <sup>1</sup> TISAGENLEUCUCEL <sup>1</sup>	Distintos tipos de Leucemias y de linfomas, Mieloma, Síndrome mielodisplásico	31,7	205	Oncohematología	UH <sup>1</sup> DH <sup>2</sup>
BROMURO DE ACLIDINIO	EPOC	81,0	21	Neumología, Medicina Interna, Atención Primaria	R
CEFTOLOZANO + TAZOBACTAM	Infecciones intraabdominales complicadas, pielonefritis aguda, infecciones de tracto urinario complicadas, neumonía adquirida en el hospital	0,0	3	Infecciosas	UH
BICTEGRAVIR DOLUTEGRAVIR TENOFIVIR ALAFENAMIDA	VIH	44,6	101	Infecciosas	UH
DINUTUXIMAB BETA	Neuroblastoma	0,0	3	Oncología pediátrica	UH
ELIGLUSTAT	Gaucher tipo 1 en metabolizadores lentos intermedios o rápidos CYP2D6	0,0	3	Pediatría	UH
ENOXAPARINA	Profilaxis de ETV, tratamiento de la TVP y del EP, síndrome coronario agudo, prevención de formación de coágulos en circuito en la HD	79,7	474	Medicina Interna, Neumología, Cardiología	R
FINGOLIMOD NATALIZUMAB OCRELIZUMAB	Esclerosis múltiple	20,8	67	Neurología	UH
GLECAPREVIR PIBRENTASVIR SOFOSBUVIR VELPATASVIR VOXILAPREVIR	Infección crónica por virus hepatitis C	39,5	200	Digestivo	DH
IDARUCIZUMAB	Reversión para dabigatran	0,0	1	Hematología	UH
IDURSULFASA	S. de Hunter (mucopolisacaridosis II)	0,0	5	Pediatría	UH
INHIBIDOR DE LA C1 ESTERASA	Tratamiento y prevención de angioedema hereditario por déficit de C1	0,0	6	Alergia	UH
LESINURAD	Hiperuricemia en gota	0,0	1	Reumatología	R
LUTECIO (177LU) OXODOTREOTIDA	Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos positivos al receptor de somatostatina	50,0	2	Oncología radioterápica	UH
NUSINERSEN	Atrofia muscular espinal 5Q	0,0	8	Pediatría	UH
OPICAPONA SAFINAMIDA	Parkinson	18,8	16	Neurología	R
OSPEMIFENO	Atrofia vulvovaginal sintomática	0,0	8	Ginecología	R
OZENOXACINO	Impétigo no ampolloso	0,0	1	Dermatología	R
HIERRO CARBOXIMALTOSA	Deficiencia de hierro cuando los preparados orales son ineficaces o no pueden utilizarse	50,0	24		UH
RADIO 223 DICLORURO	Cáncer de próstata resistente a castración	6,3	32	Oncología radioterápica	UH
SACUBITRILIO + VALSARTAN	Insuficiencia cardíaca crónica sintomática con FEV disminuida.	21,3	61	Cardiología, Atención Primaria	R
SEMAGLUTIDA	Diabetes mellitus tipo 2	40,0	5	Endocrinología, Atención Primaria	R
TEDIZOLID	Infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos	100	1	Infecciosas	UH
TEDUGLUTIDA	Síndrome de intestino corto	11,8	17	Pediatría, Digestivo	UH
VEDOLIZUMAB	Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn	41,2	17	Digestivo	UH

El mayor número de medicamentos diferentes de especial seguimiento con el que se han notificado casos en 2019 corresponden a las áreas terapéuticas de oncohematología, infecciosas, oncología, aparato digestivo, neurología y al de enfermedades crónicas cuyo seguimiento habitual se realiza en atención primaria (diabetes mellitus tipo 2, EPOC, insuficiencia cardiaca).

De todas las notificaciones recibidas en Madrid con estos 51 principios activos o combinaciones de principios activos, el 46% se han recibido directamente en el Centro de Farmacovigilancia de Madrid, es decir directas al Sistema Español de Farmacovigilancia. En el resto, los notificadores se lo comunicaron al laboratorio farmacéutico titular de la autorización de comercialización de ese medicamento y éste lo ha transmitido de su base de farmacovigilancia a la base europea y de ésta se ha transmitido a la base española.

Los profesionales sanitarios que atienden a pacientes que reciben medicamentos del área terapéutica de oncología, cardiología, neumología o medicina interna envían al Centro de Farmacovigilancia de Madrid más del 50% de los casos que deciden notificar. Sin embargo los profesionales sanitarios que atienden pacientes del área de ginecología, hematología, oncología pediátrica, pediatría, oncología radioterápica y alergia envían a los laboratorios farmacéuticos más de 3 de cada 4 casos que desean notificar con medicamentos nuevos.

En la tabla 3 se recogen las características de los profesionales sanitarios/ciudadanos que han notificado en 2019 directamente al Centro de Farmacovigilancia de Madrid, el número de notificadores y el número de notificaciones, sólo aquellas especialidades que han enviado más de 5 notificaciones. Algunas de las áreas terapéuticas con las que más casos con medicamentos de especial seguimiento se han notificado no coinciden con las especialidades que más notifican al Centro de Farmacovigilancia, lo que significa que los servicios centrales de los hospitales y las especialidades más generalistas, de ámbito intra o extrahospitalario están cubriendo ese déficit de notificación en Madrid.

En términos absolutos, de la Comunidad de Madrid proceden el mayor número de casos recogidos en la base española de

Farmacovigilancia de Reacciones adversas FEDRA, son el 16% de los casos dados de alta en FEDRA en 2019 (Figura 2).

La tasa de notificación ajustada por población en Madrid es de 88,71 casos por 100.000 habitantes,

CONCLUSIONES

Madrid es el origen del mayor número de casos notificados de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Se detecta en los últimos 3 años un descenso de la notificación espontánea, directamente al Centro de Farmacovigilancia de Madrid, de casos alertantes.

La disminución en la notificación de casos alertantes no es debido a una importante disminución de la notificación de casos espontáneos graves (Figura 3).

Se detecta que en los medicamentos de especial

Figura 2. Casos procedentes de Madrid en FEDRA



Figura 3. Evolución de la tasa de notificación de casos espontáneos graves directamente el Centro de Farmacovigilancia



Tabla 3. Número de notificadores y notificaciones recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Madrid por profesión/especialidad.

PROFESION	NÚMERO DE NOTIFICADORES	Número de notificaciones
Farmacología Clínica	12	682
Farmacéutico <sup>§</sup>	146	554
Ciudadano	184	187
Medicina Familiar y Comunitaria	93	171
Enfermería	34	99
Reumatología	8	53
Medicina Interna	27	39
Pediatría <sup>¶</sup>	24	28
Oncología Médica	13	21
Hematología y hemoterapia	7	17
Psiquiatría	10	11
Geriatría	5	9
Ginecología y obstetricia	8	8
Neumología	6	7
Biología	1	7
Profesional Sanitario No especificado	4	6
TOTAL	627	1.946

<sup>§</sup> Farmacéuticos intrahospitalarios 90 y 364 notificaciones, Farmacéuticos ámbito extrahospitalario, no SERMAS 39 y 70 notificaciones, Farmacéuticos extrahospitalarios SERMAS 17 y 120 notificaciones. <sup>¶</sup> Ciudadanos han enviado 2 notificaciones diferentes cada uno en 2019. <sup>§</sup> Desde Atención Primaria SERMAS 18 notificaciones de 15 notificadores. Desde ámbito hospitalario del SERMAS 8 notificaciones de 7 notificadores.

seguimiento con los que al menos se ha notificado un caso de Madrid en 2019, más de la mitad se notifica al laboratorio farmacéutico titular de la autorización de comercialización sin haberlo enviado al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid y esta circunstancia llega a ser de 3 de cada 4 casos notificados en determinadas áreas terapéuticas, siendo especialmente relevantes las áreas terapéuticas de pediatría ya que es precisamente esta población en la que se produce la menor información de seguridad de los medicamentos respecto a la población adulta en el momento de la autorización de comercialización de un medicamento.

Bibliografía

- 1.- Commission implementing regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. [IR 520/2012 Art 19(1)].
- 2.- List of medicines under additional monitoring. En <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-approval/authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring> Consultado el 14 de febrero de 2020