

Índice

1. Pancreatitis por medicamentos
2. ...Y ahora el bosque no nos deja ver los árboles
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

Pancreatitis por medicamentos

1

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio del páncreas, que puede ser autolimitado o extenderse a nivel local e incluso producir complicaciones a distancia. Se estima que la incidencia anual de pancreatitis aguda se sitúa entre 13 y 45 casos/100.000 personas, con una frecuencia similar en ambos sexos y un riesgo que se incrementa con la edad, siendo infrecuente en menores de 20 años¹.

Aproximadamente un 3-13% de las pancreatitis agudas se cronifican, en España la incidencia de pancreatitis crónica es de 4,66 casos por 100.000 habitantes-año (IC 95% 4,65-4,67)².

Aunque dos tercios de los pacientes con pancreatitis aguda evolucionan favorablemente, el tercio restante presenta una importante morbilidad y un incremento del riesgo de mortalidad. Existen diversas clasificaciones de gravedad de la pancreatitis aguda que pretenden categorizar el riesgo de los pacientes, basadas en la presencia y grado de extensión de necrosis pancreática y en la aparición de complicaciones locales o sistémicas. En un estudio de cohortes prospectivo realizado en 23 hospitales españoles que incluyó 1.655 pacientes proponen tres categorías: Leve (PA sin complicaciones), Moderada (con dos subcategorías, baja morbilidad y alta morbilidad) y Grave (presencia de fallo orgánico persistente o múltiple). No existe incremento de riesgo de mortalidad en la pancreatitis aguda leve, la mortalidad es baja en la moderada, mientras que en las graves el riesgo de muerte alcanza el 50%³.

En España, en adultos, las causas más frecuentes de pancreatitis aguda son la litiasis biliar (59%) y el alcohol (15%)³. Otras causas menos frecuentes se relacionan con enfermedades periampulares, factores

mecánicos (por ejemplo intervenciones quirúrgicas o endoscópicas en la zona), enfermedades metabólicas (hiperlipemia, hipercalcemia) o infecciosas. Los medicamentos se consideran una causa poco frecuente, responsables de un 0,1-2% de las pancreatitis agudas. Sin embargo, es importante tenerlos en cuenta, puesto que el manejo de las pancreatitis agudas inducidas por medicamentos requiere la retirada del medicamento causante, y el no identificarlo puede implicar retrasos críticos para la evolución del paciente^{4,5}. En este sentido, el 25% de los casos de pancreatitis por medicamentos precisan atención en Cuidados Intensivos⁴.

Aunque muchos medicamentos se han asociado con la aparición de pancreatitis, desde el primer caso notificado con clortalidona y cortisona en los años 50, su baja frecuencia hace generalmente imposible su detección en ensayos clínicos e incluso en meta-análisis, por lo que habitualmente el conocimiento proviene de la notificación espontánea de casos individuales (incluidos los publicados) y más raramente de estudios de caso-control. Por tanto, para muy pocos medicamentos se ha podido establecer una relación causal clara, aunque se sospeche. En los casos notificados puede ser difícil descartar causas alternativas, especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades, tratamientos y factores de riesgo y además con frecuencia no se dispone de suficiente información sobre dosis y fechas, lo que dificulta la evaluación de causalidad. En el caso de las publicaciones, suele además existir un sesgo hacia la publicación de los casos más graves y con medicamentos nuevos⁵.

MECANISMO

Se proponen cinco principales mecanismos de producción de la pancreatitis por medicamentos^{4,5}:
 1) Daño estructural por compresión, obstrucción o inflamación del conducto pancreático (medicamentos que producen hepatitis colestásica, coleditiasis, espasmo del esfínter de Oddi, edema del conducto pancreático...) 2) Por toxicidad directa o a través de metabolitos tóxicos (a nivel mitocondrial, por formación de radicales libres...) 3) Metabólico (medicamentos que producen hipertrigliceridemia o hipercalcemia) 4) Vascular (isquemia pancreática por émbolos de colesterol, por bajo flujo en relación con insuficiencia cardiaca, vasoconstrictores, vasculitis...) 5) Reacción inmuno-mediada (se considera este mecanismo cuando la pancreatitis aparece en el primer mes de tratamiento, o en los primeros tres días tras una reexposición).

En la tabla 1 se pueden ver medicamentos que se han relacionado con la aparición de pancreatitis y el mecanismo propuesto, aunque la mayoría de los casos comunicados se consideran idiosincráticos, y en otras ocasiones se plantea que pueda existir más de un mecanismo implicado, como por ejemplo en el caso de los anticonceptivos orales en el que se considera que puede relacionarse tanto con la aparición de hipertrigliceridemia como de isquemia por hipercoagulabilidad⁴.

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS RECIBIDAS EN EL SEFV

En la base española de sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA hasta el 22/02/2019 hay 1.243 notificaciones espontáneas que incluyen alguna reacción adversa contenida en el término de alto nivel (HLT) Pancreatitis aguda y crónica. Se consideraron graves 1.206 casos (97%) por los siguientes motivos: 64 (5%) fueron mortales, 867 (70%) por precisar ingreso hospitalario, 200 (16%) por poner en peligro la vida del paciente, 72 (6%) por prolongar hospitalización, 14 (1%) por producir discapacidad permanente o significativa, 203 (16%) tenían más de uno de los criterios de gravedad mencionados y 201 (16%) aunque no cumplieran ninguno de los criterios anteriores se consideraron graves por ser médicamente significativas. El 22%

Tabla 1. Mecanismos propuestos para los medicamentos relacionados con la aparición de pancreatitis⁵

TIPO DE MECANISMO	MECANISMO PROPUESTO	MEDICAMENTOS PROBABLE O POSIBLEMENTE RELACIONADOS
ESTRUCTURAL	Hepatitis colestásica	Azatioprina, citarabina , rofecoxib
	Espasmo del esfínter de Oddi	Opiáceos (codeína) , macrólidos (eritromicina), octreótida ,
	Edema del conducto pancreático	IECA (enalapril)
	Constricción del conducto pancreático (inhibición de prostaglandinas)	AINE (sulindaco , indometacina, aspirina, inhibidores de la COX-2)
TOXINAS	Colelitiasis	Ceftriaxona, dipiridamol, estatinas Paracetamol, inhibidores de la transcriptasa inversa (didanosina), isoniazida, metronidazol, valproico, mesalazina, pentamidina, asparaginasa, antidiabéticos (sitagliptina, exenatida, metformina), tetraciclina, minociclina, tigeiclina, doxiciclina, estatinas (pravastatina),
	Hipertrigliceridemia	Estrógenos, diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, ácido etacrínico) corticoides, betabloqueadores, inhibidores de la proteasa, antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina y quetiapina), clomifeno, interferón alfa, propofol, tamoxifeno, retinoides (isotretinoína)
METABÓLICOS	Hipercalcemia	Calcio intravenoso, vitamina D
VASCULAR		Contrastes (iopamidol), procainamida, estrógenos (anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva)
INMUNOMEDIADA		Azatioprina, mercaptopurina, sulfasalazina

de las notificaciones de pancreatitis en FEDRA han sido comunicadas por profesionales sanitarios o ciudadanos de Madrid.

De los 1.243 casos, en 44 (3,5%) no consta el sexo del paciente, 632 (50,1%) eran hombres y 567 (45,6%) mujeres. En cuanto al grupo de edad, no consta en 80 casos (6,4%), eran pacientes en edad pediátrica 81 (6,5%), adultos 739 (59,4%), y mayores de 65 años 343 (27,6%). En los 1.119 casos (90%) en los que consta edad numérica, el rango va de 16 meses a 95 años con una mediana de 46,7 años.

En los 1.243 casos se comunican 2.430 reacciones (términos preferentes), de los términos que pertenecen al HLT Pancreatitis aguda y crónica el desenlace de la reacción adversa fue recuperado o en recuperación en el 58%, recuperado con secuelas en el 2%, mortal o no recuperado en el 7% y desconocido en el 16%. Los términos notificados son 762 pancreatitis (sin especificar más), 440 pancreatitis aguda, 24 pancreatitis necrotizante, 6 pancreatitis crónica,

tres casos autoinmunes, dos casos de: absceso pancreático, infección de páncreas, pancreatitis edematosa, hemorrágica, obstructiva y recidivante. Se ha codificado un caso como alcohólica, una hemorrágica-necrótica y una isquémica.

En cuanto a los medicamentos, en las notificaciones figuran 552 principios activos diferentes que se han considerado sospechosos de haber producido la pancreatitis, solos o en interacción. En la tabla 2 se recogen los grupos de medicamentos más frecuentemente comunicados como sospechosos, y dentro de ellos los principios activos de los que hay 3 o más notificaciones. Los grupos con más de 100 notificaciones corresponden a inmunosupresores (la mayor parte con azatioprina y 6-mercaptopurina, con desproporción de notificación respecto al resto de medicamentos de la base), antineoplásicos (destacando los inhibidores de la protein-kinasa y la asparaginasa, pegilada o no, también con desproporción de notificación respecto a la base) y

antidiabéticos (sobre todo inhibidores de la 4 peptidasa, sin que exista desproporción de notificación entre ellos y análogos del péptido similar al glucagón, también sin diferencias entre ellos). Les siguen los antivirales (siendo los más notificados frente a su grupo didanosina, estavudina, lamivudina y saquinavir), los antibacterianos de

uso sistémico (con desproporción de notificación respecto a la base para la tigeclina), los inhibidores del eje renina- angiotensina (con mayor proporción de notificación respecto a su grupo para enalapril e irbesartan), los hipolipemiantes (sin diferencias entre los fármacos del grupo), antiprotozoarios (con desproporción frente a la base para

todos los recogidos en la tabla), los antiarreglos, antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales (también con desproporción frente a la base para todos), los diuréticos (con desproporción frente a la base para hidroclorotiazida, furosemina y clortalidona), opiáceos (con desproporción frente a la base para codeína) y antipsicóticos (con desproporción de notificación frente a su grupo para olanzapina). También se notifican pancreatitis con desproporción significativa frente a la base con ácido valproico, propofol, octreotida y lanreotida.

El diagnóstico de una pancreatitis por medicamentos parte de un diagnóstico de pancreatitis en el que se han descartado las causas más probables. Se deben recoger cuidadosamente los datos de la medicación de los pacientes y si se sospecha que un medicamento pudiera ser la causa, debería retirarse o cambiarse a otro de una clase diferente lo antes posible. Si la pancreatitis se resuelve tras retirar el medicamento el nivel de sospecha aumentará, aunque tener la certeza de que el medicamento es la causa será prácticamente imposible salvo que tras una readministración vuelva a aparecer. No existen listas exhaustivas donde poder consultar todos los medicamentos que pueden producir pancreatitis, pero es importante pensar en ellos como causa potencial aunque infrecuente de pancreatitis, pues el retraso en su retirada empeorará el pronóstico.

Tabla 2. Medicamentos con los que se ha notificado espontáneamente pancreatitis en España (en cursiva si no está en su ficha técnica)

GRUPOS DE MEDICAMENTOS (ATC)/ principios activos
INMUNOSUPRESORES (L04) 212
Azatioprina 137, tacrolimus 11, micofenólico ácido 8, lenalidomida 8, ciclosporina 7, teriflunomida 5, <i>pirfenidona</i> 4, <i>basiliximab</i> 4
ANTINEOPLÁSICOS (L01) 135
INHIBIDORES DE LA PROTEIN-KINASA 47
Nilotinib 14, dasatinib 6, nintedanib 4, pazopanib 4, sunitinib 4, sorafenib 4, imatinib 4,
OTROS ANTINEOPLÁSICOS 40
Asparaginasa 17 pegaspargasa 11, anagrelida 4
ANTIMETABOLITOS 35
Metotrexato 12, mercaptopurina 10, <i>capecitabina</i> 9, <i>fluorouracilo</i> 3, <i>gemcitabina</i> 3
EJE RENINA ANGIOTENSINA (C09) 91
IECA 71
Enalapril 50, ramipril 10, lisinopril 7, captopril 4
ARA II 22
Irbesartan 8, losartan 5, valsartan 4
DIURÉTICOS (C03) 49
Hidroclorotiazida 30, furosemina 16, clortalidona 10, amilorida 4, indapamida 3
ANTIDIABÉTICOS (A10) 153
INHIBIDORES DE LA 4 PEPTIDASA 82
Sitagliptina 39, linagliptina 21, vildagliptina 18, saxagliptina 5
ANÁLOGOS AL PEPTIDO SIMILAR AL GLUCAGON (GLP-1) 48
Exenatida 23, Liraglutida 21
ANTIVIRALES (J05) 100
Didanosina 33, estavudina 27, ribavirina 24, lamivudina 20, ritonavir 16, telaprevir 13, tenofovir 13, abacavir 9, emtricitabina 8, efavirenz 7, lopinavir 6, nevirapina 6, indinavir 5, zidovudina 5, saquinavir 4, atazanavir 4, dolutegravir 4, <i>sofosbuvir</i> 4, raltegravir 3
ANTIBACTERIANOS DE USO SISTÉMICO (J01) 97
Trimetoprim- sulfametoxazol 18, <i>amoxicilina-clavulánico ácido</i> 10, azitromicina 8, eritromicina 6, ceftriaxona 6, tigeclina 6, claritromicina 6, levofloxacino 6, metronidazol 6, <i>tobramicina</i> 5, ciprofloxacino 5, linezolid 4, <i>ertapenem</i> 3, <i>doxiciclina</i> 3, moxifloxacino 3
ANTIPROTOZOARIOS (P01) 27
Meglumina 14, pentamidina 6, antimonio 1, estiboglucónico ácido 1
HIPOLIPEMIANTE (C10) 91
Atorvastatina 27, simvastatina 17, ezetimiba 10, pravastatina 10, fenofibrato 8, fluvastatina 7, rosuvastatina 7, gemfibrozilo 6, <i>lovastatina</i> 5
ANTIARRÉGLOS, ANTIINFLAMATORIOS/ANTIINFECCIOSOS INTESTINALES (A07) 58
ANTIINFLAMATORIOS INTESTINALES 52
Mesalazina 43, sulfasalazina 3
ANTIPROPULSIVOS 4
<i>Loperamida</i> 4
OPIÁCEOS 29
Codeína 19, tramadol 9, <i>fentanilo</i> * 7
ANTIPSIÓTICOS 27
Olanzapina 8, paliperidona 6, aripiprazol 5, quetiapina 3, risperidona 3
OTROS
Valproico ácido 27, propofol 16, octreotida 4, lanreotida 4

*En 5 casos también es sospechoso de la pancreatitis el propofol

Bibliografía

1. Yadav D, et al. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144(6):1252-1261
2. Domínguez-Muñoz JE, et al. Estudio español multicéntrico de estimación de incidencia de la pancreatitis crónica. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108(7):411-416.
3. Sternby H. Determinants of severity in acute pancreatitis. A Nation-wide multicentre prospective cohort study 2018; *Ann Surg* 2018; DOI: 10.1097/SLA.0000000000002766.
4. Jones MR, et al. Drug-induced acute pancreatitis: A review. *The Ochsner Journal* 2015; 15:45-51.
5. Hung WY, et al. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(4):405-415

...Y ahora el bosque no nos deja ver los árboles

Un riesgo se considera identificado cuando existen pruebas sólidas de la asociación causal entre la administración del medicamento y el resultado clínico no deseado. Los ejemplos que se recogen en la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Europea incluyen¹:

- Una reacción adversa demostrada adecuadamente en estudios no-clínicos y confirmada con datos clínicos
- Una reacción adversa observada en ensayos clínicos o en estudios epidemiológicos bien diseñados en los que la magnitud de la diferencia con el grupo comparador (en el ensayo clínico el comparador puede ser placebo, tratamiento de referencia o la no exposición) en el parámetro de interés sugiera que la relación es causal
- Una reacción adversa sugerida por un número de **notificaciones espontáneas bien documentadas** en las que la causalidad está fuertemente apoyada por la relación temporal y la plausibilidad biológica.

En Europa la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos sigue siendo la principal fuente de información para identificar nuevos riesgos potenciales de los medicamentos y una importante fuente de información para considerar estos riesgos como identificados. El 64% de las 239 nuevas señales evaluadas por el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) entre 2014 y noviembre de 2017 se generaron a partir de los casos notificados espontáneamente, frente al 13% generado por la revisión de la literatura y el 11% generado por estudios observacionales². De las 31 decisiones regulatorias adoptadas en Europa por motivos de seguridad durante 6 meses de 2011 (8 de las cuales incluían decisiones de restricción de uso del medicamento), en 17 la señal se inició por la información de notificaciones espontáneas, en 13 (incluidas 5 restricciones de uso) la decisión se adoptó sólo con la información de las notificaciones espontáneas³.

Pero en noviembre de 2017 en Europa se han producido cambios que afectan de forma importante a la identificación de nuevos riesgos a través de la notificación espontánea y de forma particular a la forma en que se venía realizando en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H).

Hasta noviembre de 2017 toda

notificación que entraba en la base Española de Farmacovigilancia (FEDRA) era evaluada de forma individual por un técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H). Una vez realizada esa evaluación, desde FEDRA era transmitida a la base europea de farmacovigilancia EudraVigilance y a la del Centro Colaborador de la OMS VigiBase. Previo a dar de alta un caso en FEDRA se buscaban casos duplicados, se revisaban las codificaciones de las reacciones adversas y de los medicamentos, la coincidencia de lo codificado con las narraciones (sólo se analiza lo codificado) y se realizaba una evaluación cualitativa del caso, en cuanto a si era conocida la reacción (si estaba recogida en el momento de la notificación en la ficha técnica y el prospecto del medicamento), la temporalidad (latencia y retirada), si había habido reexposición y su resultado y la evaluación de posibles causas alternativas (la enfermedad de base, enfermedades concomitantes, otros medicamentos...).

El intercambio de información entre los titulares de autorización de los medicamentos (TAC) y el SEFV-H se realizaba con transmisiones electrónicas desde FEDRA y sólo se intercambiaba la información de los casos graves. FEDRA era una base para el análisis epidemiológico, cada caso sólo estaba registrado una vez y la trazabilidad de las notificaciones enviadas, en forma de casos duplicados o de notificaciones con información de seguimiento de una notificación inicial era añadida a la información inicial del caso por los técnicos del SEFV-H.

Desde noviembre de 2017 los TAC

transmiten electrónicamente a EudraVigilance todos los casos de sospechas de RAM que ocurren en cualquier país europeo y que les notifican los ciudadanos, los profesionales sanitarios o los que detectan en la literatura y desde EudraVigilance se transmiten a FEDRA todos los casos ocurridos en España. Desde FEDRA se transmiten a EudraVigilance todos los casos que los profesionales sanitarios, los ciudadanos o los grupos de investigadores independientes notifican directamente al SEFV-H. Los TAC se descargan de EudraVigilance las notificaciones en las que sus medicamentos son sospechosos de producir una RAM. Este procedimiento es común a todos los países europeos y para todos los medicamentos autorizados en cualquier país europeo. Los casos de sospechas de RAM que se transmiten tienen un único identificador mundial en todas las bases de farmacovigilancia, independientemente del identificador interno de la base local.

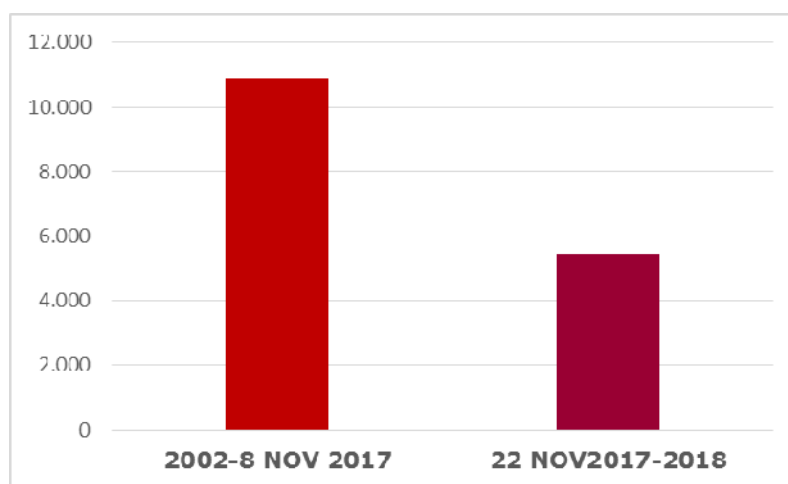
¿Qué ha representado este nuevo escenario para el SEFV-H y más concretamente para Madrid?

INCREMENTO DEL NÚMERO DE NOTIFICACIONES

Como puede verse en la Figura 1 el número de casos transmitidos desde noviembre 2017 por los TAC desde Eudravigilance a FEDRA y gestionados por el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid equivale a casi la mitad de lo enviado en los 15 años previos.

Esto hace inviable la evaluación individual de estos casos por los técnicos del Centro.

Figura 1.- Número de casos enviados por la industria a la Comunidad de Madrid



GESTIÓN DE DUPLICADOS

Al cargarse en FEDRA las notificaciones transmitidas desde EudraVigilance de forma automática ha sido necesario implantar un sistema de detección de duplicados dentro de la propia base. Los casos en las bases de farmacovigilancia están anonimizados por lo que esta labor sólo se puede realizar con algoritmos, en los que la edad, el sexo, la codificación de la RAM y el medicamento implicado y las fechas de los acontecimientos son fundamentales y la ausencia de estos parámetros impide su identificación (Tabla 1).

Cuando los profesionales sanitarios de Madrid llevan a un congreso o publican, por ejemplo, una serie de casos de sospechas de reacciones adversas con omeprazol o con paracetamol con datos individuales de pacientes, EudraVigilance y FEDRA recibirán tantas sospechas de RAM como se recojan en la publicación, multiplicadas por el número de TAC que comercialicen en España medicamentos que contengan esos principios activos. El algoritmo sólo será capaz de detectarlos si se ha incluido información mínima similar en todas las notificaciones. Si además los profesionales que atendieron a los pacientes en su día, notificaron al Centro estas sospechas de RAM o ya se la habían comunicado al TAC, el caso ya estaría registrado en las bases de farmacovigilancia. Esta situación ya se producía antes, también se tenía un procedimiento para detectar estos duplicados. La diferencia es que no se daban de alta en FEDRA sin comprobar que el caso no se había notificado previamente y ahora, primero entra en EudraVigilance y por tanto en FEDRA y después, si se detecta, se realiza la unificación de todas las notificaciones que afectan a un mismo caso en un único caso válido para el análisis.

LOS PROCEDIMIENTOS DE GENERACIÓN DE SEÑALES

En la mayoría de las bases de farmacovigilancia internacionales, por el volumen de datos que gestionan, la identificación de posibles señales se basa en métodos cuantitativos. Sean bayesianos o no, el principio de preselección de posibles señales de una RAM con un medicamento se sustenta en la desproporción de la presencia de ese par medicamento-RAM respecto

a lo que en la base está el medicamento (asociado con cualquier RAM) y la RAM (asociada con cualquier medicamento). En este sistema de detección de posibles señales, la presencia de casos duplicados no sólo afecta a la sensibilidad y especificidad para poder detectar el problema con el medicamento señalado en la notificación, también afecta a la sensibilidad de detectar ese mismo problema con otros medicamentos de la base, no incluidos en esa notificación.

El módulo de explotación de datos de FEDRA3 permite utilizar métodos matemáticos para la preselección de posibles señales o bien para el apoyo cuantitativo de una señal iniciada por métodos cualitativos. Porque en el SEFV-H el procedimiento de generación de señales no se basaba en los métodos cuantitativos.

La tasa de notificación espontánea en España es inferior a la de los países europeos de nuestro entorno, por lo que el número de notificaciones siempre había estado en los límites que permitía una evaluación cualitativa individual, dado que nuestro sistema de farmacovigilancia está descentralizado y armonizado (17 Centros de FV, coordinados por un Comité y una única base de farmacovigilancia FEDRA). Esta evaluación individual aportaba a cada caso notificado

unos parámetros que permitían preseleccionar casos con una alta probabilidad de formar parte de una posible señal de alerta. Un caso grave, desconocido y sin causas alternativas más probables (excluida la ausencia de información para evaluar las causas alternativas) iniciaba el procedimiento de generación de señales. Actualmente a estos criterios se añade, para los medicamentos de seguimiento adicional, los casos graves o no graves, poco o nada conocidos, independientemente de la valoración de las causas alternativas.

Por tanto, la calidad de la información de las notificaciones no sólo influye en el cumplimiento de los criterios necesarios para considerar un riesgo identificado, o para detectar duplicados, vemos que en España también influye en el planteamiento de la hipótesis inicial de causalidad, es decir en el propio inicio del proceso. A los notificadores se les solicita una información que si no se obtiene en la notificación inicial es necesario recoger en forma de seguimiento del caso. Si la notificación se realiza a través de www.notificaram.es el Centro de Madrid puede contactar con el notificador y solicitarla, pero si el notificador se lo comunica al TAC esto no será factible y dependerá de la relación que haya establecido el TAC con el notificador que lo consiga o no.

Tabla 1. Falta de información en los casos graves, espontáneos, de sospechas de RAM notificados por Profesionales Sanitarios en 2018 en Madrid, excluidos los que proceden de la literatura o han sido publicados posteriormente. Clasificados según se hayan notificado al Centro de Farmacovigilancia o al TAC del medicamento.

<i>Ausencia de información</i>	SEFV n (%)	INDUSTRIA n (%)
	923	429
<i>Paciente</i>		
Edad (numérico)	6 (0,7)	174 (40,6)
Grupo de Edad	2 (0,2)	138 (32,2)
Sexo	1 (0,1)	49 (22,4)
Ni Edad, ni sexo	0	35 (8,2%)
<i>Feto/RN/Lactante/Niño</i>	41	23
Peso	21 (43,8)	21 (91,3)
Medicamentos sospechosos	1.218	697
Indicación	333 (27,3)	125 (17,9)
Medicamentos concomitantes	920	522
Indicación	717 (77,9)	160 (30,7)
Antecedentes personales	860 (93,2)	154 (22,0)
Asociaciones FCO-RAM	3.068	3.088
Inicio de FCO	46 (1,5)	959 (31,1)
Inicio de RAM	54 (1,8)	1291 (41,8)
Latencia de inicio	75 (2,4)	1.589 (51,5)
Fin de RAM	964 (31,4)	2.344 (75,9)
Duración de la RAM	740 (24,1)	1.374 (44,5)
Fin de FCO	322 (10,5)	724 (24,1)

CODIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS MEDICAMENTOS

Como se ha comentado previamente, el otro aspecto relevante para la generación de señales es la asignación a un medicamento del ítem medicamento de seguimiento adicional. En Europa es el PRAC el que decide si un medicamento es o no de seguimiento adicional y durante cuánto tiempo, pero lo decide en función de la “marca/presentación” por lo que FEDRA3 sólo puede vincular la presentación con la asignación de medicamento de seguimiento adicional.

Y este es otro destacable cambio que se ha producido desde noviembre de 2017 en el SEFV-H, el registro de los medicamentos sospechosos o no de producir la RAM.

Existe un lenguaje común internacional para toda la terminología médica que se utiliza durante cualquier etapa de la vida de un medicamento. Paradójicamente, ni siquiera a nivel europeo, se ha consensuado un lenguaje común internacional para denominar a los medicamentos.

Cuando al notificar a través de www.notificaram.es se proporciona el nombre del medicamento, FEDRA le asigna un código, que permitirá posteriormente analizarlo a cualquier nivel, desde principio activo a ATC en cualquiera de sus jerarquías, pasando por el análisis dependiendo de la presentación. En Madrid los ciudadanos suelen aportar la información del medicamento frente a los profesionales sanitarios, incluidos los farmacéuticos que dispensan los medicamentos fuera o dentro de los hospitales, que suelen notificar el principio activo. Si para la dosis y la vía de administración sólo hubiera una presentación autorizada en el momento de producirse la RAM son los técnicos del SEFV-H los que incorporan esta información. Si hay más de una presentación comercializada es necesario contactar con los notificadores para conseguir la información precisa. Esto es especialmente relevante si se trata de la notificación de reacciones adversas producidas por errores de administración o los problemas de seguridad que se consideran asociados a la propia presentación del medicamento y no a sus principios activos. En el caso de medicamentos biológicos, como las vacunas, las inmunoglobulinas o la larga lista de nuevos medicamentos biológicos autorizados, anticuerpos monoclonales o no, además de la presentación, la

directiva europea insta a que desde los Centros de Farmacovigilancia se intente conseguir el lote del medicamento administrado.

Al no existir un diccionario europeo común de medicamentos, EudraVigilance transmite la información de los medicamentos en lenguaje abierto. Para que FEDRA3 lea ese lenguaje abierto y lo convierta en información apta para el análisis, mapea el texto de los campos de medicamentos para convertirlo en lenguaje codificado. Si no encuentra una relación con algo ya codificado en FEDRA, se genera una nueva relación que se incorpora al sistema de mapeo. A diferencia de cuando se codifica un medicamento en un caso individual, en el mapeo no se puede asignar una presentación concreta porque en ese momento sólo haya un medicamento autorizado con esas características, ya que en cualquier momento se pueden autorizar más medicamentos del mismo TAC o de otros con características similares, por lo que este procedimiento es más inespecífico que el que se venía utilizando.

CONCLUSIÓN

Como se ve en los últimos estudios realizados, la identificación de señales se sustenta en Europa de forma fundamental en la NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA, pero sólo si esta está BIEN DOCUMENTADA. El Centro de Farmacovigilancia de Madrid sólo puede trabajar por mejorar la calidad de la información de las Notificaciones Espontáneas que recibe directamente, sea en papel o a través de www.notificaram.es, así que es importantísimo que:

- Cuando un profesional sanitario de Madrid hable con personal de un TAC de los problemas que tiene con sus medicamentos debe tener en cuenta que esto no debe sustituir a la notificación de los casos de sospecha de RAM a www.notificaram.es.
- Los programas de farmacovigilancia activa de los Centros Sanitarios, los estudios como Biobadaser, Biobadaderm, PielRed, Registro de Hepatotoxicidad por medicamentos, de malformaciones congénitas por medicamentos o cualquier estudio centrado en la evaluación de la seguridad de un medicamento, tienen sus objetivos concretos y además, la capacidad de captar para el sistema reacciones adversas que

Bibliografía

1. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Annex I (EMA/876333/2011 Rev 4)
2. Farcas A, et al. New safety signals assessed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee at EU level in 2014-2017. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2018; 11(10):1045-1051.
3. Rayon Iglesias P, et al. Contribución de las distintas fuentes de información a la toma de decisiones reguladoras en Farmacovigilancia. Comunicación oral a las XI Jornadas de farmacovigilancia Bilbao 2011. En https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/ventos/medicamentos-uso-humano/Farmacovigilancia/2011/docs/libroResumenes_XI-jorBilbao.pdf. Consultado el 04/03/2019.

previamente no se habían sospechado o no se habían notificado. Pero no pueden sustraer la notificación ESPONTÁNEA de los casos de sospecha de RAM, porque las señales en las bases de Farmacovigilancia se generan a partir de las notificaciones espontáneas, no incluyendo a las procedentes de estudios.

- Ninguna publicación o comunicación a congresos de casos o series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos debería enviarse si previamente no se han notificado esos casos por www.notificaram.es. Y los **Comités Científicos** y los **Editores** deberían solicitar la confirmación de que esos casos han sido notificados previamente y debería constar en las publicaciones y resúmenes que los casos han sido previamente notificados al SEFV-H, como ya se ha solicitado desde el Comité Técnico del SEFV-H.

La **fortaleza** para defender desde el Centro de Farmacovigilancia un posible problema de seguridad que se nos haya notificado radica en la **calidad de la información** recogida y en el **número de casos notificados**. La validación por parte del Comité Técnico del SEFV-H, que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios lo eleve al PRAC y el PRAC lo priorice y evalúe y en definitiva que redunde en la seguridad con la que los pacientes son tratados, dependerá en gran medida de ello.

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Retinoides (▼Acitretina, Adapaleno, ▼Alitretinoína, Bexaroteno, ▼Isotretinoína, Tazaroteno y Tretinoína): Actualización de los efectos teratogénicos y trastornos neuropsiquiátricos

Los retinoides orales son altamente teratogénicos y no deben utilizarse durante el embarazo. Como medida de precaución, los retinoides tópicos también están contraindicados.

Se han notificado, en raras ocasiones, casos de depresión, empeoramiento de la depresión-ansiedad y alteraciones del estado de ánimo.

Xofigo® (dicloruro de radio-223): nuevas restricciones de uso debidas al aumento del riesgo de fracturas y al posible incremento de la mortalidad

Consultar la ficha técnica para todas las restricciones de Xofigo®.

Se contraindica el uso de Xofigo® en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona.

Riesgo de interacción potencialmente mortal entre el antiviral brivudina (Nervinex®) y antineoplásicos, especialmente del grupo 5-fluoropirimidinas (5-fluorouracilo y relacionados)

La brivudina no debe administrarse a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica.

La brivudina interfiere en el metabolismo del 5-fluorouracilo (5-FU) y fármacos relacionados (antineoplásicos como capecitabina, floxuridina, tegafur o flucitosina), produciéndose una sobreexposición y aumento de la toxicidad del 5-FU que puede resultar mortal.

No debe administrarse a pacientes inmunodeficientes.

La administración de brivudina está contraindicada en estas situaciones.

Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico

Reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.

Solicitar valoración especializada en caso de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.

Informar a los pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida acerca de este posible aumento de riesgo tras tratamientos prolongados y advertirles sobre:

- La necesidad de limitar la exposición excesiva al sol y/o rayos ultravioleta y de usar fotoprotección solar adecuada.

- La conveniencia de revisar periódicamente la piel.

Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso

Se han establecido las siguientes recomendaciones:

No prescribir antibióticos quinolónicos ni fluoroquinolónicos:

- Para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas.

- Para realizar profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de vías urinarias bajas.

- A pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos.

Metamizol y riesgo de agranulocitosis

La evaluación concluyó que el metamizol sigue siendo seguro y eficaz, si bien es necesario recomendar a los profesionales sanitarios:

Utilizar metamizol sólo para tratamientos de corta duración.

Si es necesario un tratamiento más prolongado, realizar controles hematológicos periódicos

No utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles (p. ej. población flotante).

Sildenafil (Revatio®, Viagra® y medicamentos genéricos): no deberá utilizarse para el tratamiento de la restricción del crecimiento intrauterino

Fluoroquinolonas de administración sistémica: riesgo de aneurisma y disección aórtica

Xarelto® (rivaroxaban): interrupción prematura de un estudio en curso tras detectarse un aumento de la mortalidad por todas las causas y de los acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico transcáteter

Se están estudiando en detalle estos resultados. Se recuerda que rivaroxaban no está indicado para la realización de tromboprolifaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

Carbimazol (Neo-tomizol®) y tiamazol (Tirodril®): riesgo de pancreatitis aguda y nuevas recomendaciones sobre anticoncepción durante el tratamiento

- Si se produce pancreatitis, interrumpir el tratamiento y no volver a tratar al paciente con estos fármacos.

- Evitar en lo posible el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo. En el caso de ser imprescindible, utilizar la dosis mínima efectiva y monitorizar a madre y feto.

- Advertir a las mujeres con capacidad de gestación de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Las notas informativas completas están disponibles en:

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>

http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm

Puede suscribirse a la información de seguridad en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**

- **Para todos los medicamentos**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.

 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.

 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Subdir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica
Dir. Gral. de Inspección y Ordenación
C/ Espronceda, 24 – 4ª Planta – 28003 MADRID – Tfno. 91 370 2809/17 – Fax 91 335 2560
Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>
ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en:

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



comunidad.madrid/publicamadrid